DES

N° 442

ANTIPYRÉTIQUES

DE LA

SÉRIE AROMATIQUE

SYNTHÈSE

Présentée à l'École supérieure de Pharmacie de Montpellier

Le 23 Avril 1888

PAR

HENRI PROVOT

Né à Nevers, le 8 Mars 1862

Pour obtenir le grade de Pharmacien de 1re Classe

MONTPELLIER

IMPRIMERIE TYPOGRAPHIQUE Gustave FIRMIN

IMPRIMEUR-ÉDITEUR

DE L'ASSOCIATION GÉNÉRALE DES ÉTUDIANTS

Des Chroniques de Languedoc

De la *Revue Populaire de Médecine et de Pharmacie*

M DCCC LXXX VIII

École Supérieure de Pharmacie de Montpellier

Professeurs

MM.

J.-E. DIACON (I. P. ✪), DIRECTEUR	*Chimie générale.*
J.-E. PLANCHON ✻✻✻ (I.P. ✪).	*Histoire naturelle des médicaments. Botanique.*
F. JEANJEAN (I. P. ✪)	*Chimie analytique et Toxicologie.*
L. SOUBEIRAN ✻✻✻✻	*Pharmacie.*
A. IMBERT (A. ✪)	*Physique.*

Cours complémentaires et auxiliaires

MM.

MASSOL, chargé du cours	*Minéralogie et Hydrologie.*
COURCHET, chargé du cours. . .	*Matière médicale.*
GAY, Agrégé	*Pharmacie chimique.*
MALOSSE, Agrégé	*Chimie minérale.*

Agrégés

MM. T. MALOSSE ✻ (A. ✪).
G. MASSOL.
L. COURCHET.
F. GAY.

Secrétaire : H. GOT (I. P. ✪).
Secrétaire honoraire : F.-J. BLAISE (I. P. ✪).

NOTA. — L'École de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les Candidats, dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A MES GRANDS PARENTS

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FAMILLE

H. PROVOT.

A MES MAITRES

A MES AMIS

H. PROVOT.

INTRODUCTION

En 1848, dans une lettre adressée à M. le rédacteur du *Journal de Pharmacie,* sur « les succédanés du quinquina », M. le professeur Bussy disait :

« La consommation toujours croissante du sulfate de quinine et l'élévation du prix du quinquina, conséquence inévitable de cette consommation progressive, tendent à restreindre chaque jour l'emploi d'un médicament placé à juste titre parmi les plus héroïques de la matière médicale.

» On devrait rechercher, parmi les substances véritablement fébrifuges, s'il n'y en aurait pas dont on pût retirer le principe actif, avec assez d'économie et en assez grande quantité pour pouvoir, sinon remplacer complètement le quinquina, du moins le suppléer de manière à en réduire beaucoup la consommation. »

Et plus loin : « Il appartient surtout aux pharmaciens, exercés par position aux recherches de chimie organique, connaissant particulièrement les ressources si variées de la matière médicale et qui ont doté la thérapeutique de tant de produits nouveaux, de continuer l'exploration de ce filon fécond de la science qu'ils ont eux-mêmes découvert. »

Cet appel du savant professeur de l'École de Pharmacie de Paris a été entendu, et une foule de chimistes se sont mis à l'œuvre ; de leurs travaux, est née une nouvelle série de médi-

caments chimiques. Je veux parler des antipyrétiques de la série aromatique, qui font le sujet de cette synthèse.

L'étude chimique de quelques-uns de ces corps (composés à noyau benzinique) est connue depuis longtemps, bien que leur emploi en thérapeutique comme antipyrétiques soit assez récent. Je ne parlerai que des principaux, en traitant avec plus de détails la série quinolique (composés à noyau pyridique) ; produits chimiques nés d'hier, et pour lesquels nous étions encore, il y a quelque temps, tributaires de l'Allemagne, dont le plus intéressant est certainement l'antipyrine, que l'industrie française, grâce à M. A. Petit, président de l'Association des pharmaciens de France, fabrique aujourd'hui.

Bien qu'une étude complète des antipyrétiques fût des plus intéressantes : les quinquinas, la quinine et ses sels, les divers alcaloïdes, enfin leurs nombreux succédanés tirés du règne végétal, forment un sujet trop vaste pour le cadre étroit d'une synthèse, cadre qui ne comporte pas de pareils développements.

Longtemps la quinine fut le seul fébrifuge employé.

Un des premiers succédanés de la quinine fut la salicine de Leroux. Il y a trente ans environ, elle fut employée par Laveran et Milon.

Plus tard, l'acide salicylique, déjà prescrit par Bertagnini, fut introduit définitivement par Kolbe dans la thérapeutique ; on lui préféra bientôt ses sels, surtout le salicylate de soude, dont l'emploi fut vulgarisé en France par M. G. Sée.

Enfin, de nos jours, le nombre des antipyrétiques s'est accru considérablement.

En 1877, J. Andeer préconise le phénate de soude ; non-seulement, c'est un antiseptique merveilleux, mais aussi un puissant antithermique.

En 1883, nous assistons à la vogue de la résorcine, qui dure bien peu ; car, en 1884, elle est détrônée par la kairine.

Plus récemment encore, la thalline, l'antipyrine, l'antifébrine. Cette longue liste n'est pas finie ; car, de nos jours, de nouveaux antipyrétiques viennent de faire leur apparition : l'antithermine, le salinaphtol, la phénacétine, etc.

On voit avec quelle rapidité ils se sont succédé dans ces dernières années.

Beaucoup n'ont pas répondu à l'utilité qu'on attendait d'eux et ils disparaîtront de la thérapeutique, dans un temps plus ou moins long. D'autres sauront résister, et par leurs propriétés viendront sur le même rang se ranger à côté de l'acide salicylique et la quinine.

Après avoir parlé, aussi brièvement que possible, de leur mode d'action, nous les étudierons successivement, suivant leur classification chimique :

1er Groupe. — *Composés à noyau benzinique*

A. *Phénols proprement dits*
- *a.* Monophénol
  - Acide phénique.
  - Thymol.
- *b.* Diphénol
  - Pyrocatéchine.
  - Résorcine.
  - Hydroquinone.
- Phénols mixtes.
  - Acide salicylique.
  - Salol, salinaphtol.
  - Salicine.

B. *Anilides*. — Acétanilide (antifébrine)
Phénacétine

C. 2e Groupe. — *Composés à noyau pyridique*

Quinoléine
Kairine
Thalline
Antipyrine
Antithermine.

Ce dernier groupe compose la série quinolélique.

Enfin le dernier chapitre sera consacré à leurs usages et leurs formes pharmaceutiques.

Nous aurions voulu voir ce travail plus complet, plus digne de nos excellents Maîtres. Nous les prions ici de vouloir bien agréer l'hommage de notre profonde reconnaissance pour les savantes leçons qu'ils nous ont données, et pour leur constante bienveillance pendant tout le cours de nos études.

Je remercie particulièrement M. le professeur Soubeiran pour les notes qu'il a bien voulu mettre à ma disposition.

DES

ANTIPYRÉTIQUES

DE LA SÉRIE AROMATIQUE

CHAPITRE PREMIER

DÉFINITION. — MODES D'ACTION DES ANTIPYRÉTIQUES

Le nombre croissant des antipyrétiques nous oblige à nous cantonner et à nous restreindre dans notre synthétique exposé.

Les antipyrétiques agissent avec un succès variable, avec une puissance et des indications propres à chacun d'eux.

Il est cependant un fait notable : tandis que les premiers employés étaient d'origine végétale, quinine, salicine, etc., c'est surtout la chimie qui nous fournit, par ses puissants moyens de synthèse, la plupart des nouveaux. La série aromatique en a donné, jusqu'à ce jour, le plus grand nombre. C'est de ses dérivés que nous nous occuperons. On peut les diviser en deux groupes, ainsi que nous l'avons dit dans l'introduction :

1^er^ GROUPE. — *Dérivés à noyau benzinique ;*
2^me^ GROUPE. — *Dérivés à noyau pyridique.*

Avant de prendre l'étude partielle de chacun d'eux, voyons si de leur communauté d'origine ne dépend pas un peu leur effet commun ; si, entre leurs formules et leur effet thérapeutique, il n'y a pas une certaine relation ; enfin si au groupement benzinique et pyridique ne correspond pas un certain groupement thérapeutique. Problèmes qui justifient le but de ce travail, qui expliquent pourquoi nous avons préféré présenter un ensemble des antipyrétiques que de n'étudier qu'un seul d'entre eux. Et tout d'abord qu'est-ce qu'un *antipyrétique ?*

On distingue sous ce nom tout agent qui a le pouvoir de diminuer la température du corps exagérée sous l'influence d'un état morbide. De plus, il s'attaque à la source même du mal ; il s'adresse à la cause productrice de la chaleur (système nerveux, sang ou microbes).

Cette seconde partie de la définition sépare les antipyrétiques des antithermiques proprement dits. En effet, ces derniers (bains froids, tièdes ou lotions, etc.) diminuent aussi la fièvre, mais d'une façon toute physique, par soustraction de la chaleur par rayonnement.

L'action des antipyrétiques est donc intime et profonde ; ils agissent, non pas sur la chaleur en tant que manifestation physique et contingente de l'organisme, mais sur cet organisme lui-même producteur de la fièvre ; et cela en modifiant les milieux, en impressionnant le système nerveux, en changeant peut-être la vitalité de micro-organismes pathogènes.

Ici, en effet, nous touchons aux questions doctrinales ; la pathogénie de la fièvre est un problème qui n'a pas encore été résolu. Plusieurs théories se disputent le champ et leurs divers adeptes donnent une explication en rapport avec leurs idées.

Nous croirions sortir de notre cadre en abordant des problèmes si ardus ; et d'ailleurs nos notions insuffisantes ne nous le permettent pas.

Nous pensons toutefois que l'on peut tourner la difficulté :

l'expérimentation physiologique sur les animaux, tout en simplifiant le tableau, en créant des conditions physiologiques ou même pathologiques définies, nous permet de voir la similitude ou la différence d'action de ces divers corps et d'établir ainsi notre proposition.

Une première remarque qui s'impose, c'est qu'ils sont tous antiseptiques puissants, et pour la plupart d'entre eux l'antiseptie a été leur porte d'entrée dans la thérapeutique. (Exemples : phénol, thymol, résorcine, etc.). On a voulu voir dans leur action antifébrile une action sur les micro-organismes que l'on suppose être en général cause de la fièvre. C'est peut-être exagérer l'importance de l'expérimentation entre le contenu d'un vase inerte, bouillon de culture, et un organisme qui a une vitalité propre, une somme de forces qui réagissent ; de plus, la puissance d'un antiseptique, quelque grande qu'elle soit, est limitée. S'il faut, par exemple, 0,25 % de phénol pour tuer les bactéries cultivées dans un bouillon, et si l'on tient compte de l'équivalence dans l'application à l'homme, il faudra au moins 10 grammes du médicament pour tuer tous les microbes qui peuvent se trouver dans le sang. La dose toxique étant de 3 grammes environ, c'est donc là une exagération de doctrine, et ce n'est probablement pas seulement leur action antiseptique qui fait de ces corps des antipyrétiques, mais plutôt, peut-être, leur action sur le système nerveux et sur le sang ; cette idée a été soutenue par nombre d'hommes compétents.

Dernièrement, M. Henrijean, dans un recueil d'articles parus dans les *Archives de physiologie*, se demande si les médicaments antipyrétiques, introduits dans l'organisme, n'agiraient pas comme antiseptiques ; ne pouvant être donnés en quantité suffisante pour tuer les germes morbides, ils les endormiraient, et ces derniers reprendraient leur vitalité après l'élimination du médicament.

Mais Hayem, Robin, Dujardin-Beaumetz, ont bien mis en évidence l'action de ces corps, soit sur le système nerveux, soit sur les globules sanguins ; effets qui expliquent suffisamment les influences de ces composés sur le processus pyrogène.

De plus, l'expérimentation physiologique, en même temps que l'action thérapeutique, ont de grandes ressemblances pour les divers agents antipyrétiques dérivés d'un même groupement.

Lorsqu'on administre à un animal sain l'acide phénique à dose toxique, on note d'abord des spasmes cloniques, des convulsions auxquelles succèdent la paralysie et le collapsus. La respiration s'accélère, dyspnée intense, enfin survient la mort. A l'autopsie, des congestions intenses du cerveau, des viscères et particulièrement du poumon ; le sang est noir et diffluent.

Administré à l'homme à dose thérapeutique, il détermine des sueurs profuses, sentiments de faiblesse, dépression. Phénomènes nerveux à craindre dans les maladies adynamiques.

Dans l'administration de ce corps, ce sont les phénomènes nerveux qui dominent ; le principal rôle revient à l'axe cérébro-spinal.

La scène est la même, à peu de chose près, que l'on emploie le thymol (Nothnagel et Rosbach), la résorcine, ainsi qu'il résulte pour cette dernière des expériences de Dujardin-Beaumetz et Callias, etc. Les dérivés du second groupement agiraient surtout sur le sang, et c'est en diminuant la quantité des globules sanguins, en portant atteinte aux fonctions si importantes de l'hématose qu'ils agissent sur la fièvre. Cela est vrai, surtout pour la kairine (Hallopeau, Brouardel), et pour la thalline (Brouardel, Loye, Jaccoud).

L'antipyrine paraît faire exception.

En résumé, les dérivés de la série aromatique dont nous nous occupons ont tous une caractéristique commune.

1° Ils sont tous antiseptiques et antipyrétiques ;

2° Leur action antipyrétique s'exerce d'une façon différente pour chacun des deux groupements ;

3° En général, les phénols proprement dits porteraient principalement leur action sur l'axe cérébro-spinal. Ceux du second groupement agiraient en général sur le globule sanguin et diminueraient les oxydations par défaut d'hématose.

CHAPITRE II

GROUPE A NOYAU BENZINIQUE

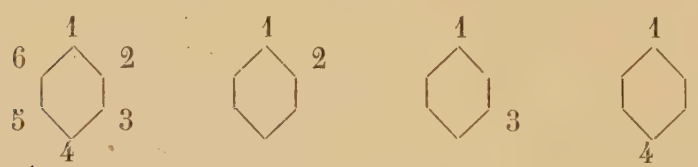
I. — Phénols

On désigne, sous le nom de *phénols*, un groupe particulier de corps présentant un radical oxydrilique uni par remplacement de H à un carbure à chaîne fermée de la formule $C^5 H^6$.

Cette substitution peut avoir lieu plusieurs fois dans un même noyau : de là des mono et des polyphénols. On ne connaît pas encore de composés où les substitutions de OH à H soient supérieures à trois. Les oxydriles peuvent occuper dans un phénol des positions diverses les uns par rapport aux autres : de là des isomères.

Les triphénols ne devant pas nous occuper, nous ne parlerons pas de leurs cas d'isomérie.

Les diphénols présentent trois cas d'isomérie : en désignant par 1, 2, 3, 4, 5, 6, les positions qu'est susceptible d'occuper l'oxydrile, nous aurons : les diphénols 1, 2 (les deux radicaux oxydriles sont voisins), 1 et 3 (ils sont séparés par un noyau carbone) et 1 et 4 (ils sont séparés par deux noyaux carbone).



Un plus grand nombre de CR n'étant pas interposable, il ne peut y avoir de quatrième isomère.

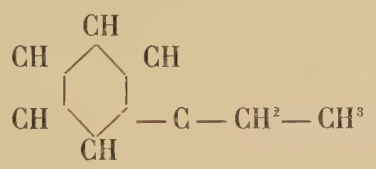
Les phénols, mono ou poly, peuvent en outre présenter un autre cas d'isomérie ; c'est celui où dans la molécule benzinique ont eu lieu, non seulement des substitutions oxydrilées, mais encore des substitutions de radicaux quelconques, tels que : CH^3, CO.OH, Cl, Br, SO^2OH, etc.

Là, comme dans les composés exclusivement phénoliques, nous n'aurons qu'à nous occuper des dérivés disubstitués qui présentent les mêmes modifications isomériques 1 et 2 ortho, 1 et 3 méta, et 1 et 4 para, des diphénols.

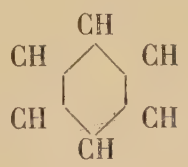
Mais, avant d'entrer dans l'étude particulière des phénols antithermiques, définissons la fonction phénol. Nous le ferons succinctement.

Les phénols, de même que les alcools, présentent un oxydrile uni à un composé binaire d'hydrogène et de carbone. Aussi ont-ils avec ces derniers des relations étroites, et toute leurs différences ne viennent que de la structure de leur radical hydrocarboné.

En effet, alors que dans l'alcool le carbure oxydrilé présente une chaîne ouverte, c'est-à-dire possédant au moins un atome de carbone, n'ayant de relations qu'avec un seul carbone voisin :



le carbure phénylé, à son tour, n'offre pas d'extrémité libre et chacun de ses carbones est en relation avec plusieurs carbones voisins:



Aussi les alcools et les phénols présentent-ils des propriétés distinctives.

Les phénols font plus facilement double décomposition avec les alcalis, ce qui a conduit à faire appeler le phénol benzinique « acide phénique ».

Mais, avec les acides, les alcools réagissent avec une plus grande facilité pour donner des éthers.

Les alcools primaires ou secondaires sont susceptibles d'oxydation en donnant : aldéhydes acides ou acétones. Les phénols, à cause du lien même du carbure avec le carbone, ne peuvent pas donner de pareils composés.

L'acide nitrique donne avec les alcools des éthers nitriques ou nitreux, avec les phénols des dérivés nitrés.

Dans les alcools, toute substitution porte d'abord sur l'oxydrile ; chez les phénols, elle a lieu aux dépens des hydrogènes du noyau benzinique.

La division des phénols s'indique d'elle-même. En première ligne, viennent les monophénols, ensuite les diphénols, enfin les phénols mixtes.

Nous avons omis un groupe de composés hydroxylés des carbures benziniques : ce sont les dérivés à plusieurs noyaux. Mais comme, dans notre sujet, ils ne présentent aucune importance, et qu'en chimie, malgré leur relation étroite avec les phénols, on leur a donné des noms distinctifs, nous nous abstiendrons d'en parler.

Par conséquent, notre chapitre des phénols sera ainsi divisé :

1° *Monophénol.* — Acide phénique ;

2° *Diphénols.* — Résorcine, pyrocatéchine, hydroquinone ;

3° *Phénol mixte.* — Acide salicylique.

Phénol

(Synonymie : *Acide phénique, acide carbolique*).

Corps cristallisé en prismes rhombiques ou en aiguilles, d'une odeur spéciale, à saveur styptique et mordante. Une petite quantité d'eau abaisse notablement son point de fusion. Lorsqu'il est sec, il fond à 40° 5 ; il bout à 182° 3, sous une pression de 760. Sa densité à 0° est égale à 1,0597. A 16° il se dissout dans 15 fois son poids d'eau ; sa solubilité augmente rapidement avec la température ; à 85°, il est soluble en toutes proportions ; l'alcool et l'éther le dissolvent en toutes proportions.

Ce fut Runge qui, en 1834, découvrit le phénol dans le goudron de houille. Aujourd'hui encore, c'est de là qu'on le retire industriellement.

Pour cela, on fait subir un traitement aux huiles moyennes, bouillant de 150 à 200°. Ces huiles contiennent de 20 à 25 % de produits solubles dans les benzines alcalines. C'est de ces solutions que l'on retire l'acide phénique.

La lessive alcaline qui a servi au traitement des huiles, bouillant entre 150 et 200°, est abandonnée, puis additionnée d'eau au contact de l'air. Il se dépose alors des matières résineuses brunes et de la naphtaline. Le liquide filtré est traité par l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique étendu.

L'addition de l'acide doit se faire par fractions. Ce qui permet d'éliminer des matières résineuses dissoutes qui précipitent en premier lieu.

Puis viennent les homologues supérieurs du phénol, dont l'affinité pour les alcalis est moindre que celle de ce dernier corps. Enfin, après neutralisation totale, le phénol se sépare à

peu près pur sous la forme d'une huile brune. Celle-ci est lavée avec un peu d'eau froide, séchée à chaud au moyen d'un courant d'air et enfin distillée au thermomètre dans de grandes cornues en fer, chauffées à feu nu ou au bain d'huile ou encore à la vapeur surchauffée.

On recueille à part ce qui passe de 180 à 195°.

Cette portion, refroidie, laisse déposer la majeure partie d'acide phénique sous forme de cristaux mélangés d'une petite quantité de paracrésol $C^5 H^4 < \begin{matrix} CH^3\ (1) \\ OH\ (4) \end{matrix}$

Une nouvelle distillation fractionnée des cristaux fondus fournit le phénol blanc cristallisé. La liqueur même et les fractions distillées avant 186° et après 195° sont réunies et fractionnées à nouveau ; on en retire des quantités notables d'acide phénique. On peut aussi séparer le phénol de ses homologues en traitant le mélange par une dose insuffisante d'alcali, qui sépare d'abord l'acide phénique.

L'acide phénique est souvent coloré en rouge ; pour le débarrasser de cette matière colorante, il suffit de le dissoudre dans son poids de glycérine. Par repos, il se sépare à la surface une couche plus ou moins épaisse, qui renferme toute la matière colorante (Yvon).

Sa présence a été signalée dans l'urine de vache, dans l'urine humaine, qui en contient 0,15 centigrammes pour le produit de 24 heures (Staedler) et dans le castoreum (Vœhler).

Il prend naissance dans la décomposition pyrogénée d'un grand nombre de produits organiques : alcool, acide acétique, os, lignite, etc., ce qui explique sa présence dans les goudrons.

Synthèse. — Les benzo-sulfonates de potasse ou de soude, fondus avec de l'hydrate de potasse ou de soude, donnent un sulfite alcalin et un phénate :

$$C^6H^5.SO^2K + 2\,KOH = SO^2K^2 + C^6H^5OK + H^2O$$

La potasse caustique donne de meilleurs rendements que la soude; la dose de phénol est proportionnelle à la température et à la quantité de potasse employée.

Avec 1 molécule de sel et 6 de potasse, en chauffant à 250°, on peut obtenir 95 °/₀ du rendement théorique.

Une condition intéressante de formation du phénol est celle découverte par M. Friedel : en présence du chlorure d'aluminium, la benzine légèrement chauffée fixe l'oxygène de l'air :

$$C^6H^6 + O = C^6H^5.OH$$

Pour convertir un carbure benzinique en dérivé monohydroxylé, on peut encore procéder ainsi :

1° Le carbure est transformé en produit mononitré :

$$C^6H^6 + Az^2OH = C^6H^5.AzO^2 + H^2O$$

2° Le dérivé nitré est réduit et fournit un dérivé amidé :

$$C^6H^5.AzO^2 + H^6 = C^6H^5AzH^2 + 2\,H^2O$$

3° Le nitrate du dérivé amidé est traité par l'acide azoteux et donne le nitrate d'un composé diazoïque :

$$C^6H^5.AzH^2AzO^2H + AzO.OH = C^6H^5\text{-}Az\text{-}Az\text{-}AzO^2 + H^2O$$

4° Enfin le nitrate du dérivé diazoïque, bouilli avec de l'eau, se change en phénol en dégageant de l'azote :

$$C^6H^5Az\text{-}Az\text{-}AzO^2 + H^2O = C^6H^5.OH + Az^2 + AzO^2.OH$$

Dans cette réaction, le groupe OH prend la place du groupe Az-Az-AzO^3, qui se dédouble en azote et en acide azotique hydraté.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DU PHÉNOL

La chaleur le détruit avec production de carbures divers : toluène, xylène, naphtaline, phénantrène, anthracène ; chauffé à une température élevée, avec de la poudre de zinc, le phénol donne principalement de la benzine.

En fondant une partie de phénol avec 6 parties de soude caustique, on obtient divers oxyphénols, phluroglucine, pyrocatéchine, résorcine ; par une fusion prolongée avec un excès de potasse, il se forme de l'acide salicylique, de l'acide oxybenzoïque et deux phénols de formule $C^{12}H^8(OH)^2$. Le phénol se combine avec l'acide sulfurique, pour donner l'acide sulfophénique ou oxyphényl-sulfureux ; les sulfophénates sont cristallisés.

RÉACTIFS ET DOSAGE DE L'ACIDE PHÉNIQUE

Une solution aqueuse de phénol prend une coloration violette sous l'influence d'une solution de perchlorure de fer. La présence de l'alcool empêche la coloration de se développer.

Un mélange d'acide phénique et d'ammoniaque additionné d'un peu de chlorure de chaux en solution concentrée donne une belle coloration bleue.

Une solution ammoniacale et alcoolique de phénol se colore à la longue en bleu au contact de l'air.

Un mélange d'acide phénique et d'aniline donne, avec l'eau chlorée, une coloration rouge rosée persistante (acide érythrophénique) qui bleuit, soit par l'ammoniaque, soit par les alcalis

ou les carbonates alcalins. La couleur bleue (érythrophénate de soude) s'obtient directement en faisant agir l'hypochlorite de soude sur le mélange d'acide phénique et d'aniline (Jacquemin) (1).

Le réactif de Millon (nitrate mercureux acide) donne avec une solution aqueuse de phénol un précipité jaune soluble dans l'acide azotique.

L'eau de brome constitue un réactif des plus sensibles ; versée dans une solution aqueuse même très étendue d'acide phénique, elle donne aussitôt à froid un précipité jaune floconneux de tribromophénol encore apparent dans une solution contenant 1/15500.

Cette réaction peut servir de base à une méthode de dosage. On prépare une solution normale de brome dans la soude caustique contenant par litre 9 grammes du mélange de bromate et de bromure. $BrO^3Na + 5\ Br\ Na$. On ajoute 5 centimètres cubes de cette liqueur à la solution de phénol et 5 centimètres cubes d'acide chlorhydrique concentré. On ajoute, et le brome mis en liberté transforme le phénol en tribromophénol. Il ne reste plus pour évaluer le brome, qui a porté son effet sur le phénol, qu'à doser l'excès de brome. A cet effet, on ajoute 10 centimètres cubes d'une solution d'iodure de potassium à 125 grammes par litre, et on titre l'iode mis en liberté au moyen d'une solution normale d'hyposulfite de sodium (2).

Les phénates sont des sels cristallisés qui jouissent des mêmes propriétés que l'acide phénique. M. Bobœuf les prépare en traitant par l'alcali caustique, les huiles lourdes que l'on extrait par la distillation du coaltar, ou mieux l'acide phénique cristallisé. Ce sont des composés très peu stables, mal

---

(1) Dorvault (Supplément). — *Union pharmaceutique* (1873-74).

(2) Schutzemberger, *Chimie générale*, t. V.

définis, possédant à la fois les propriétés de l'alcali et de l'acide phénique.

Le *phénate de potasse*, préparé soit par solution, soit par fusion de l'acide phénique et de la potasse caustique, se présente en lames micacées, blanches, transparentes, déliquescentes, très solubles dans l'eau et l'alcool, très peu solubles dans l'éther anhydre (Romeï).

M. Carlo Paveri a signalé comme susceptible de certaines applications, le phénate de protoxyde de mercure, insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, que l'on obtient en versant de l'azotate mercureux dans du phénate de soude ;

M. Romeï, le phénate de bioxyde rougeâtre, obtenu par double décomposition.

Le phénate de cuivre, vert, pulvérulent, est obtenu aussi par double décomposition du sulfate de cuivre et du phénate de potasse. Des solutions alcooliques de ce dernier et de sulfate de quinine, mêlées ensemble, donnent, après évaporation, des cristaux aiguillés de *phénate de quinine,* insoluble dans l'eau, presque insoluble dans l'éther, très soluble dans l'alcool et les acides (1).

Pour préparer le phénate de soude (phénol sodiqué), on prend une solution concentrée de soude du commerce dans laquelle on fait dissoudre de l'acide phénique cristallisé en quantité équivalant exactement à la soude employée, et l'on évapore le liquide dans une capsule de fer jusqu'à ce que, au moyen d'un pilon, le produit soit obtenu broyé et pulvérulent.

Il est très hygrométrique, et pour le conserver il faut le renfermer dans des flacons hermétiquement bouchés.

Les sulfophénates qui, en Angleterre, sont employés aux mêmes usages médicaux que l'acide phénique, sont inodores, cristallisés, généralement incolores ; solubles dans l'eau et

---

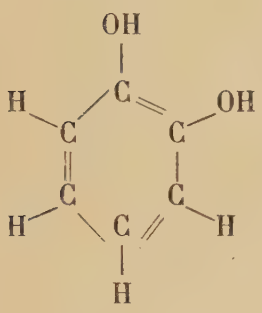
(1) *Bulletin Société chimique*, 1869. — *Union pharmaceutique*, 1875.

l'alcool, insolubles dans l'éther et le chloroforme. On les prépare avec facilité, en faisant agir les acides sulfurique et oxalique sur l'acide phénique (1).

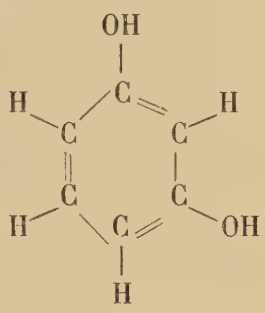
II. — Diphénols ou Monoxyphénols

On connaît trois modifications isomériques du composé $C^6H^4(OH)^2$.

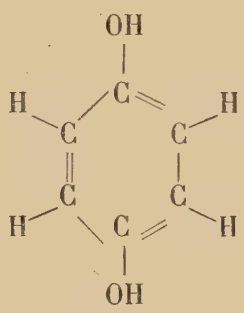
Ce sont ;



Modification ortho
Pyrocatéchine



Modification méta
Résorcine



Modification para
Hydroquinone

Le premier de ces composés, la pyrocatéchine, n'est pas employé comme antithermique, bien qu'il présente quelques propriétés fébrifuges.

Hayem, dans ses *Leçons de thérapeutique*, le range dans sa classification des antithermiques. Mais il est si peu important, que nous ne nous occuperons ici que de ses deux *isomères, méta* et *para*.

---

(1) *Union pharmaceutique*, 1869, 1873, 1874.

Résorcine $C^6H^4 \leq^{OH}_{OH}$

Formation. — La résorcine a été découverte par MM. Hlasiwetz et Barth. Elle se forme par l'action de la potasse fondante sur un assez grand nombre de substances naturelles, et principalement de résines, telles que le galbanum, la gomme-ammoniaque, la résine acaroïde, ainsi que dans la distillation sèche de l'extrait de bois de Brésil.

Préparation par la résine de galbanum. — On dépouille d'abord la résine de ses parties gommeuses par des lavages avec de l'alcool. On ajoute 2 parties et demie à 3 parties de potasse et on fond le produit jusqu'à ce que la masse soit homogène. Il se produit un dégagement de vapeurs aromatiques et d'abondantes écumes. On ajoute de l'eau et de l'acide sulfurique, on laisse refroidir, et on épuise le liquide filtré par l'éther à deux ou trois reprises ; on recueille l'éther, on l'évapore au bain-marie, et on introduit dans une cornue le résidu que l'on distille. La distillation fournit d'abord quelques acides gras volatils que l'on rejette, et, lorsque le produit devient oléagineux et épais, on le recueille à part. La matière ainsi obtenue ne tarde pas à se prendre en beaux cristaux rayonnés de résorcine encore souillée de quelques acides gras.

Pour les purifier, on dissout la masse dans un peu d'eau chaude, dans laquelle on ajoute de l'eau de baryte ; puis on traite par l'éther qui dissout la résorcine. La solution éthérée abandonne par évaporation un liquide sirupeux qui cristallise promptement. Pour obtenir une purification complète, on soumet la résorcine ainsi obtenue à de nouvelles cristallisations.

Ce procédé fournit 1 gramme de résorcine pure par 30 gr. de résine de galbanum (1). (Hlasiwetz et Barth.)

Procédé Kœrner. — La synthèse de la résorcine a été faite en 1867 par Kœrner, en partant du métaiodophénol qui, fondu avec la potasse, donne de la résorcine pure (2).

Synthèse de Wurster et Nœlting (3). — Wurster et Nœlting. en partant de la dinitrobenzine, qu'ils transforment en métabromophénol et en traitant ce corps par fusion avec la potasse, arrivent à la résorcine.

Synthèse d'Oppenheim et Vogt (4). — Au moyen d'un dérivé sulfoconjugué de la benzine, l'acide chlorophénylsulfureux $C^6H^4Cl\ (SO^3H)$. On commence par transformer la benzine monochlorée en dérivé sulfoné, en la dissolvant à chaud dans de l'acide sulfurique. On sature par le carbonate de baryte qui forme du chlorophénylsulfite de baryum, qui reste en solution ; l'acide sulfurique en excès est précipité à l'état de sulfate de baryte. On transforme le chlorophénylsulfite en sel de potassium par addition de carbonate de potassium ; on filtre, on évapore, et on fond le sel de potassium ainsi obtenu avec le double de son poids de potasse, ce qui donne une masse colorée en rouge cerise (il faut avoir soin d'arrêter l'opération avant que la coloration rouge, qui diminue de plus en plus si l'on continue la fusion, ait entièrement disparu) ; alors on traite le produit obtenu par l'acide chlorhydrique, et on retire la résorcine de la solution en agitant celle-ci avec de l'éther.

---

(1) *Bull. Société chimique,* 1865, t. III, p. 205.
(2) *Id.* 1867, t. VII, p. 261.
(3) *Bull. Société chimique,* 1875, t. XXIII, p. 13.
(4) *Id.* 1868, t. X, p. 221.

Par évaporation lente, l'éther abandonne la résorcine en cristaux incolores, de forme prismatique ou tabulaire.

La résorcine du commerce est quelquefois rougeâtre, avec odeur très prononcée d'acide phénique ; c'est qu'elle n'est pas complètement pure. Pour la purifier, on traite la résorcine par l'eau, à laquelle on ajoute une petite quantité de lessive de soude ; on neutralise ensuite incomplètement la liqueur au moyen d'acide chlorhydrique. On traite par l'éther que l'on décante, et qui, par évaporation, abandonne la résorcine sous forme de gros cristaux (Calderon) (1).

Propriétés physiques. — La résorcine cristallise en prismes orthorhombiques, blancs, opaques, inodores. Saveur amère et sucrée.

Son point de fusion est à 118° ; elle bout à 276,5 et commence à se sublimer à 150° (Calderon).

Très soluble dans l'eau, moins dans l'alcool et la glycérine ; insoluble dans le sulfure de carbone, la benzine, le chloroforme. 100 parties d'eau dissolvent :

A 0°	86, 4	de résorcine.
A 12° 5	147, 3	—
A 30°	228, 6	—

Les solutions de résorcine prennent au contact de l'air une coloration rougeâtre, avec fluorescence verte.

Propriétés chimiques. — Sans action sur la teinture de tournesol et les réactifs colorés.

En présence de l'eau et de la potasse, elle absorbe de l'oxygène.

---

(1) *Journal de pharmacie et de chimie*, 1877, t. XXV, p. 517.

Elle coagule l'albumine.

En présence des alcalis elle émulsionne les corps gras avec une grande facilité.

Le chlorure ferrique donne, dans une solution aqueuse de résorcine, une coloration violette, qui disparaît par addition d'ammoniaque.

Avec le chlorure de chaux, la solution donne une coloration violette puis brune.

En présence de l'ammoniaque, et sous l'action de la chaleur, elle réduit le nitrate d'argent.

Elle précipite de l'oxyde cuivrique dans une solution alcaline d'oxyde de cuivre.

Si on ajoute de la résorcine à une solution de gaz ammoniac et que l'on évapore, on obtient un résidu bleu foncé, soluble dans l'eau, à laquelle il communique la même coloration ; par addition d'un acide, la couleur vire au rouge (Cahours) ; avec l'acide sulfurique la résorcine donne d'abord une coloration jaune qui devient verte et enfin d'un beau bleu (E. Kopp). Liebermann prétend que cette coloration bleue ne s'observe que si l'acide sulfurique employé renferme de l'acide nitreux ; il se formerait alors des composés diazoïques (1).

DOSAGE VOLUMÉTRIQUE DE LA RÉSORCINE

On peut doser la résorcine (2), en se servant d'une solution titrée de brome dans l'eau ; il se forme de la tribromorésorcine d'après la réaction :

$$C^6H^4 \begin{matrix} OH \\ OH \end{matrix} + 3\ Br^2 = C^6H\ Br^3 \begin{matrix} OH \\ OH \end{matrix} + 3HBr.$$

On étend suffisamment la solution de résorcine et on y

(1) *Bull. Société chimique,* t. XXII, p. 192.

(2) Peyrusson, *Thèse de pharmacie,* 1887.

ajoute peu à peu de l'eau de brome titrée. La fin de la réaction sera indiquée par un papier d'iodure de potassium amidonné, qui se colore en violet par la mise en liberté de l'iode par le brome en excès.

On peut encore ajouter un excès d'eau de brome et déterminer cet excès au moyen d'une solution titrée d'hyposulfite de soude (P. Degener) (1).

En terminant la partie chimique de la résorcine, nous citerons, à cause de ses propriétés, une combinaison obtenue par M. Hock. C'est la quinoléine-résorcine.

Elle se présente sous forme de paillettes micacées d'une saveur amère.

Ce corps, étudié par MM. Dichtheim et Kocher, serait un antipyrétique et un antiseptique (2).

Hydroquinon

PARADIPHÉNOL. $C^6H^4 \begin{matrix} OH\,(1) \\ OH\,(4) \end{matrix}$

DÉCOUVERT PAR WALHER

L'hydroquinone se sépare de sa solution aqueuse, en prismes hexagonaux, incolores, fusibles à 109, se sublimant en feuillets monocliniques, instables. A 15°, 100 parties d'eau dissolvent 5,85 d'hydroquinon.

Ce corps est peu soluble dans la benzine à froid, très soluble, dans l'alcool, l'éther, l'eau bouillante. Sa saveur est douceâtre.

---

(1) *Bull. Société chimique,* 1881, t. XXXV, p. 138. — *Id.*, 1879, t. XXXII, p. 647.

(2) Ville, *Thèse d'agrégation*, 1883.

L'hydroquinon dérive de la quinone par fixation de H^2

$$C^6H^4O^2 + H^2 = C^6H^4 \begin{matrix} OH \\ OH \end{matrix}$$

On l'obtient aussi en réduisant la quinone en solution aqueuse par l'acide sulfureux et en agitant ensuite avec de l'éther. (Wœlher.)

La distillation sèche de l'acide quinique et de la quercite donne aussi de l'hydroquinon, ainsi que la distillation sèche de divers extraits de plante (1).

Par oxydation de l'aniline, au moyen de l'acide chromique (Nietzki).

On peut préparer l'hydroquinon benzinique, en fondant avec la potasse, les phénols monoiodés, monochlorés, monobromés.

Cette synthèse fixe nettement le rôle et la constitution de ce diphénol. Des trois isomères, résorcine, pyrocatéchine, hydroquinon, un seul est susceptible de perdre H^2 sous l'influence des oxydants et de se convertir en quinone.

Cette propriété dépend donc, très probablement, de la position relative des deux groupes OH dans le noyau benzinique. Comme on obtient l'hydroquinon en dédoublant le sulfate de diazophénol (para) par l'ébullition avec de l'eau chargée d'acide sulfurique, on doit admettre que l'hydroquinone est le phénol para.

$$\begin{matrix} C^6H^3\text{-}Az\text{-}Az\text{-}SO^4H^2\,(1) \\ \diagdown \\ HO\,(4) \end{matrix} + H^2O = Az^2 + SO^4H^2 + C^6H^4 \begin{matrix} OH\,(1) \\ OH\,(4) \end{matrix}$$

L'hydroquinon est tellement oxydable qu'au seul contact de l'air, il peut retourner à l'état de quinone.

---

(1) Berthelot et Jungfleisch (*Chimie organique*).

Dans certains cas la réaction s'arrête à mi-chemin et contient un composé coloré que l'on peut envisager comme une combinaison de quinone et d'hydroquinon auquel on a donné le nom de quinhydrone.

Les quinhydrones prennent aussi naissance par l'union d'un hydroquinon et d'une quinone.

L'hydroquinon, chauffé avec de l'anhydride phtalique et de l'acide sulfureux, donne un isomère de l'alizarine, la chinizarine ($C^{14}H^8O^4$).

III. — **Phénols mixtes**

Parmi ceux-ci, nous n'aurons à nous occuper que des dérivés monohydroxylés de l'acide benzoïque. Il sont trois isomères. Le dérivé ortho est seul employé comme antithermique.

Acide salycilique C^6H^4 OH (2). CO^2H (1)

Découvert par Piria, en traitant par la potasse caustique l'hydrure de salycile, ou essence de reine des prés.

Il cristallise par refroidissement de sa solution aqueuse en fines aiguilles.

L'évaporation lente de sa solution alcoolique le fournit sous forme de prismes monocliniques.

Il fond à 156° et se laisse sublimer sans décomposition si l'on chauffe avec précaution ;

Chauffé brusquement, il se décompose en phénol et en acide carbonique.

$$C^6H^4 \begin{matrix} CO\,OH \\ OH \end{matrix} = C^6H^6O + CO^2$$

Solubilité de l'acide salicylique.— L'acide salicylique se dissout dans 60 parties de glycérine à 17°, 5. (1)

Bourgoin a déterminé sa solubilité dans l'alcool absolu, l'alcool à 90 et l'éther, et a trouvé les chiffres suivants : (2)

	Ether	Alcool absolu	Alcool à 90 p. 0[0
Acide salicylique...	50,47	49,63	41,09

Un litre d'eau dissout :

à 0° . . .	1,50	d'acide	à 60° . . .	12,25	d'acide
10. . . .	1,90	—	70. . . .	19,90	—
20. . . .	2,70	—	80. . . .	32,55	—
30. . . .	3,90	—	90. . . .	51,30	—
40. . . .	5,55	—	100. . . .	79,25	—
50. . . .	8	—			

Suivant Ost, une partie d'acide salicylique se dissout à 0° dans 1050 à 1100 parties d'eau ; solubilité inférieure à celle qu'a indiquée Bourgoin (3).

Alexeef admet que l'acide salicylique en solution peut se trouver en deux états différents, l'état solide et l'état liquide, et que sous ces deux formes il possède des solubilités différentes.

Pour l'acide solide il admet les chiffres suivants pour 100 :

Acide	Température de saturation
0,16.	12,5
1,27.	66
2,44.	81
8,67.	100

(1) A. Vogel, *Neues Rep. Pharm.*, t. XXV, p. 178, et *Bull. Société chimique*, t. XXVI, p. 557.

(2) *Bull. Soc. chim.* t. XXIX, p. 24, t. XXXI, p. 53, t. XXXII, p. 390.

(3) *Id.*, t. XXXII, p. 247.

Ces chiffres diffèrent notablement de ceux de Bourgoin ; dans les expériences d'Alexeef, la solubilité serait moins grande jusqu'à 80 et plus grande à 100°.

La solubilité de l'acide salicylique liquide s'observe dans les conditions suivantes : quand on chauffe à quelques degrés au dessus de 100, des tubes scellés contenant des proportions différentes d'eau et d'acide salicylique, on observe que tous les tubes renferment des solutions limpides ; aucun d'eux ne se trouble à 100°, même quand ils renferment plus de 8 pour 100 d'acide salicylique, bien que ce soit pourtant la quantité d'acide qui se dissolve à 100°. La première trace de trouble ne se montre qu'à 91° ; le contenu des tubes se sépare brusquement en deux couches liquides, qui continuent à se troubler au fur et à mesure du refroidissement.

Le tableau suivant contient les principaux résultats :

Acide salicylique °/₀	Température de saturation trouble	Observations
73,01. . .	68	Solidification brusque.
66,71. . .	67	—
60 . . .	79	Séparation en deux couches liquides.
52 . . .	88	— —
48 . . .	88,2	— —
42,90 38,60 21,70 21,20 . .	90,5	— —
14,07 13,78 . .	87	— —
10,08. . .	85,5	— —
8,66. . .	83,5	— —
2,96. . .	48	Séparation de cristaux.

Une même solution peut renfermer l'acide salicylique sous les deux états. Si l'on prend une solution à 5,9 p. 100 et que l'on chauffe à une température un peu inférieure à 100, elle dépose des cristaux à 91 par un refroidissement lent ; si on porte le tube à 104-105 par refroidissement, le premier trouble n'apparaît qu'à 73° et on voit quelques instants après se déposer une goutte de liquide au fond du tube (Wladimir Alexeef) (1).

L'auteur emploie les termes impropres de solide et liquide ; il veut parler, sans doute, de deux modifications allotropiques de l'acide salicylique.

Le chloroforme dissout très facilement l'acide salicylique, tandis que les deux isomères para et méta sont très peu solubles dans ce liquide.

L'acide salicylique prend naissance dans un grand nombre de réactions :

1° Oxydation de l'hydrure de salicyle par l'acide chromique ;

2° Oxydation de la saligénine ou alcool salicylique ;

3° Quand on chauffe à 300° de l'indigo avec la potasse (Cahours) ;

4° Par l'action d'une lessive de potasse concentrée sur la coumarine ou sur l'acide coumarique (Delalande) (2) ;

5° Fusion avec la potasse du toluène orthosulfoné, l'orthocrésol et de l'orthocrésol monosulfoné.

Dans ces réactions il y a oxydations du groupe CH^3, en même temps que substitution de OH à SO^3H.

Kolbe et Lautemann réalisèrent la synthèse de cet acide, en soumettant le phénol à l'action simultanée de l'acide carbonique et du sodium (3).

---

(1) *Bull. Société chimique,* t. XXXVIII, p. 145 (Wurtz, *Supp.*).

(2) *Ann. de chimie et de physique,* t. VI, p. 343.

(3) *Ann. der Chim. und Pharm.*, t. CXV, p. 157.

On l'obtient aujourd'hui synthétiquement par le procédé fondé sur l'absorption de l'acide carbonique par le phénate de soude porté à une température convenable.

On sature exactement une lessive de soude caustique concentrée par du phénol, et on évapore à sec dans des chaudières plates, en tôle, en remuant de manière à réduire la masse en un produit pulvérulent.

Cette poudre est introduite dans une cornue munie d'un agitateur. On porte le tout à 100°, en même temps qu'on dirige dans la masse un courant d'acide carbonique sec et chaud.

On élève progressivement la température, de manière à atteindre au bout de quelques heures 180° : il distille du phénol. A la fin, on pousse jusqu'à 200° et l'on arrête lorsque le phénol cesse d'apparaître : l'opération dure environ six heures, à partir du moment où elle est en pleine activité. La masse refroidie est dissoute dans l'eau ; on neutralise en fractionnant par l'acide sulfurique étendu ou par l'acide chlorhydrique ; on précipite ainsi, d'abord des matières résineuses colorées, et en dernier lieu l'acide salicylique dans un état de pureté avancée.

On achève l'épuration par cristallisations, expressions et lavages répétés.

On peut l'obtenir très pur, par sublimation.

L'acide salicylique du commerce est coloré quelquefois en rouge. M. Tresch le décolore en le faisant dissoudre à chaud dans quatre fois son poids de glycérine, et en ajoutant un excès d'eau froide. La matière colorante reste en dissolution et l'acide salicylique se précipite à l'état de pureté (Dorvault, *Supplément*).

Distillé avec de la chaux, ou chauffé en tube scellé à 150° avec de l'acide chlorhydrique ou avec de l'acide sulfureux, il se dédouble en acide carbonique et en phénol.

L'acide salicylique empêche la précipitation de l'oxyde de

cuivre, par les alcalis. Ses deux isomères para et méta sont sans influence dans ce cas. (Dorvault, *Supplément*).

L'eau bromée, ajoutée à une solution aqueuse, étendue d'acide salicylique, donne un précipité de bromure de phénol tribromé. Cette réaction lui est commune avec l'acide paraoxybenzoïque et ne réussit pas avec l'acide métaoxybenzoïque.

Le perchlorure de fer donne avec les solutions même très étendues d'acide salicylique, une coloration violette ; coloration qui se produit également avec le phénol, l'acide gallique et l'acide tannique.

L'acide salicylique, étant fréquemment employé comme antiseptique, est introduit dans diverses préparations destinées à l'alimentation. Sa présence est toujours aisée à déceler au moyen du perchlorure de fer, après que l'on a fait subir au produit une préparation convenable.

Pour le vin, par exemple, on ajoute de la gélatine pour précipiter le tannin ; le liquide est évaporé presque à sec, et le résidu épuisé par l'éther. Après évaporation, l'extrait éthéré est dissous dans l'eau et on recherche l'acide salicylique par le perchlorure de fer. (Schutzemberger). On peut constater d'une autre façon :

On verse dans un tube à essai 20 cent. cubes de vin à analyser. On lui ajoute $0^{cc},5$ d'acide chlorhydrique, puis 3 centimètres cubes d'éther sulfurique ; on renverse ensuite plusieurs fois le tube sur lui-même, sans trop agiter, pour ne pas émulsionner l'éther. En décantant la couche éthérée et en la répandant à la surface d'une solution étendue de perchlorure de fer, on voit se produire une zone violacée au contact des deux liquides, surtout après évaporation de l'éther. Cette réaction est sensible au millionième (Yvon) (1).

---

(1) Dorvault, *Supplément*.

L'urine contient de l'acide salicylique, lorsqu'on a fait usage de liqueurs qui en renferment. On précipite par le sous-acétate de plomb ; le liquide filtré, débarrassé du plomb par l'hydrogène sulfuré, est concentré. Une addition de perchlorure de fer provoquera une coloration violette dans le cas de présence d'acide salicylique (1).

Salicylates

Les salicylates ont été étudiés surtout par MM. Cahours et Piria (2).

L'acide salicylique, moitié acide, moitié phénol, est représenté par la formule de constitution : $C^6H^4 \begin{cases} CO^2H \\ OH \end{cases}$

Comme tel il est monobasique, et, traité par les carbonates, il donne des sels de la formule :

$$C^6H^4 \begin{cases} CO^2M' \\ OH \end{cases} \quad \text{ou} \quad \left(C^6H^4 \begin{cases} CO^2 \\ OH \end{cases}\right)^2 M''$$

M′ étant un métal monoatomique et M″ un métal diatomique. Mais comme il renferme un groupe oxydrile OH, lié au résidu de la benzine, il possède de plus, comme les phénols, la propriété de remplacer l'hydrogène de cet oxydrile par les métaux, ou de faire la double décomposition avec les bases.

---

(1) Schutzemberger, *Chimie générale*.

(2) Piria, *Ann. chim. phys.*, t. LXIX, p. 298. — Cahours, t. X, p. 337, et t. XIII, p. 90. — Piria, *Ann. der Chem. und Pharm.*, t. XCIII, p. 262.

Il existe donc deux séries de salicylates, les uns normaux dans lesquels l'acide salicylique fonctionne comme monobasique, les autres en partie analogues aux dérivés métalliques des phénols, peu stables et ramenés même par l'acide carbonique à l'état de sels monobasiques.

SALICYLATE DE SOUDE

Préparation. — On sature exactement QV d'acide salicylique par QS de carbonate, de bicarbonate ou de soude caustique et on fait évaporer rapidement au bain de sable en agitant sans cesse.

Il est amorphe ; on peut l'obtenir cristallisé ; il est très soluble dans l'eau.

Si le sel est coloré en rose, il y a excès d'acide ; en brun, il y a excès de base. La solution évaporée doit donner un anneau très blanc ; elle précipite par les acides et se colore en rouge violet par les persels de fer. Les sulfophénates donnent une réaction analogue.

SALICYLATE DE QUININE

Préparation. — Sulfate basique de quinine 4 gr. 36. Salicylate de soude 1 gr. 60. Eaux 50 grammes. Portez à l'ébullition ; par refroidissement, le salicylate de quinine cristallise ; on jette sur un filtre ; le sulfate de soude s'écoule avec l'eau mère. On lave à froid avec un peu d'eau distillée.

L'acide salicylique donne encore, par certaines transformations, deux composés nouveaux à la thérapeutique : le *salol,* le *salinaphtol,* qui sont ses succédanés.

Le *salol* $C^{13}H^{10}O^3$, découvert par le professeur Nencki (de Berne), est une combinaison d'acide salicylique et de phénol

dans laquelle un atome d'hydrogène de l'acide est remplacé par un groupe phénol.

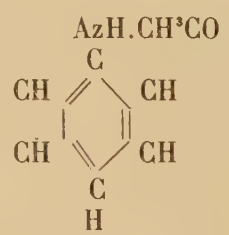
Ce dérivé constitue une poudre blanche, grasse au toucher, à odeur aromatique, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool.

Le *salinaphtol*, découvert par le professeur Kobert (de Dorpat), qui le proposa comme un succédané avantageux du salol, est un composé analogue à ce dernier ; l'hydrogène, au lieu d'être remplacé par un groupe de phénol, est remplacé par le β naphtol, d'où son nom de salinaphtol.

Il est sans odeur ni saveur, insoluble dans l'eau.

Ces deux composés, dans leur passage dans l'organisme, sont dédoublés, en leurs éléments. On peut à l'aide du perchlorure de fer rechercher leur acide salicylique dans les urines.

2° Anilides



Acétanilide, Antifébrine C^8H^9AzO.

Les anilides ne sont représentés parmi les antithermiques que par un seul membre, l'acétanilide ou antifébrine.

Ce composé est une amide, c'est-à-dire qu'il dérive de l'acétate d'aniline par perte d'une molécule d'eau.

$$C^6H^5AzH^2.C^2H^3O.OH - H^2O = C^6H^5.AzH.C^2H^3O$$

L'acétanilide est donc la phénylacétamide ; elle représente

l'acétamide dans laquelle un hydrogène aurait été remplacé par le radical phényl.

D'après Gérhardt, on obtient l'acétanilide en faisant réagir le chlorure d'acétyle ou l'anhydride acétique sur l'aniline. Ces deux procédés ne sont pas pratiques.

Il est plus simple d'employer l'acide acétique cristallisable.

D'après les livres classiques, on prépare facilement l'acétanilide en faisant bouillir pendant une heure équivalents égaux d'aniline et d'acide acétique cristallisable. On obtiendrait un poids d'acétanilide sublimé, égal à celui de l'acide employé. En opérant avec les précautions suivantes, on obtient un rendement plus considérable :

Dans un ballon d'un litre de capacité, placé sur un bain de sable et dont le col est, au moyen d'un long tube, mis en communication avec un petit serpentin, autour duquel circule un courant d'eau froide,

On place :

Aniline pure, incolore . . . . . 372 grammes
Acide acétique, cristallisable . . 240 —

On chauffe lentement jusqu'à ébullition, que l'on entretient pendant quatre heures. Les vapeurs condensées refluent vers le ballon. Il ne reste plus qu'à séparer et à purifier l'acétanilide fournie.

On peut opérer de deux manières :

1° Verser le liquide chaud dans une capsule et l'abandonner à lui-même pendant 12 heures.

On obtient une bouillie cristalline compacte que l'on jette sur un entonnoir pour la séparer de l'eau mère.

2° Au lieu de laisser cristalliser le liquide, on le verse dans une cornue et on le distille au bain de sable, jusqu'à ce que le thermomètre, plongé dans la vapeur, indique une température

de 260°. A ce moment l'excès d'acide acétique et d'aniline passe dans le récipient. On laisse refroidir et on obtient une masse compacte d'acétanilide brute. Avec la proportion indiquée plus haut on peut obtenir 200 gr. de produit.

Avant d'employer l'acétanilide, il faut la purifier. Pour cela il faut avoir recours à la sublimation ou à des cristallisations successives ; le dernier procédé est plus pratique que le premier.

L'acétanilide est peu soluble dans l'eau froide (160 part. env.) et très soluble dans l'eau bouillante. On place le produit brut dans une capsule avec assez d'eau pour la dissoudre à l'ébullition : chose importante, car l'acétanilide fond à 101°, et, comme l'eau saturée peut être portée à une température supérieure, il en résulte que l'acétanilide entre en fusion et se transforme en une couche huileuse qui s'étale au fond de la capsule.

Lorsque la dissolution est effectuée, on maintient l'ébullition pendant quelques instants, en ajoutant assez de carbonate de soude pour neutraliser la liqueur ; on passe alors sur un filtre mouillé ; l'acétanilide cristallise aussitôt. On sépare les eaux mères, et après lavages on procède à une deuxième et même troisième cristallisation dans l'eau, jusqu'à ce qu'elle ne donne plus la réaction suivante :

L'acétanilide insuffisamment purifiée peut retenir des traces d'anilide, qui, on le sait, est très toxique.

L'hypobromite de sodium est un réactif d'une très grande sensibilité pour reconnaître la présence de l'aniline.

Il suffit de triturer dans l'eau un excès d'acétanilide et d'y verser un peu de solution d'hypobromite de soude. Si l'acétanilide est bien purifiée, le mélange doit rester limpide et coloré en jaune ; pour peu qu'il y ait des traces d'aniline, il se produit un précipité rouge orangé très abondant et le liquide prend la même couleur. (1)

---

(1) *Journal Pharm. et Chim.*, n° 1, 1887.

L'acétanilide est en paillettes larges, nacrées, d'un aspect analogue à celui de l'acide borique, blanche ou très légèrement colorée en rose et parfaitement inodore. L'acétanilide sublimée est plus blanche et plus légère.

Pour l'usage médicinal, on devra donc rejeter toute acétanilide odorante, ne présentant pas une teinte blanche ou à peine rosée ; ne se transformant pas en un liquide incolore, entièrement volatil, lorsqu'on la chauffe sur une lame de platine et donnant enfin, avec l'hypobromite de soude, la réaction indiquée plus haut.

En chauffant dans une capsule de l'acétanilide et en y projetant un peu de protonitrate de mercure, il se produit une coloration verte très intense ; la matière verte qui prend naissance est soluble dans l'alcool. Cette réaction peut permettre de rechercher l'acétanilide dans l'urine.

On agite l'urine avec du chloroforme ; le dissolvant est ensuite évaporé et le résidu qu'il abandonne est chauffé avec du nitrate mercureux. L'urine ainsi traitée, et dans laquelle on avait fait dissoudre auparavant de l'acétanilide, donne bien la réaction verte (Yvon).

Mais l'antifébrine est-elle éliminée en nature ? ou quel est son mode d'élimination ?

Dans un rapport du *Berliner Medichinische Wochenschrift*, MM. Cahnn et Hep prétendent qu'en traitant avec de l'éther, puis de la soude caustique, les urines d'individus soumis à l'usage de l'acétanilide, neutralisant par l'acide sulfurique et évaporant l'éther, on obtenait des cristaux qui avaient les caractères de l'acétanilide.

Ces auteurs n'indiquent pas de réactions caractéristiques de l'acétanilide et ont dû appuyer leur assertion sur les caractères et les propriétés générales de la substance.

M. Della Cella, en répétant les expériences de MM. Cahnn et

Hep, a obtenu des cristaux peu solubles dans l'eau, les solutions acides et alcalines.

La petite quantité de ces cristaux ne lui a pas permis d'en établir la nature ; mais il a pu s'assurer qu'ils ne donnaient pas la réaction caractéristique suivante :

En traitant quelques centigrammes d'acétanilide avec deux ou trois gouttes de nitrate mercurique et chauffant légèrement, elle se dissout ; alors, si l'on ajoute deux ou trois gouttes d'acide sulfurique à 66°, on obtient une intense coloration rouge sang.

La réaction est sensible, même avec un milligramme de substance.

Cependant cette réaction n'est pas exclusive à l'acétanilide. Elle est partagée par la résorcine, le phénol, l'acide salicylique, l'acide tannique, l'acide gallique, le thymol. D'autres substances contenant aussi un résidu phénolique ne donnent pas cette réaction.

Ex : l'acide benzoïque.

A propos de cette question importante de l'élimination de l'antifébrine, M. Della Cella fit une série d'expériences : 1° sur des urines normales ; 2° sur des urines additionnées d'acétanilide ; 3° sur des urines de malade en traitement, dont voici le résultat :

Agissant sur les urines normales, après avoir suivi la méthode indiquée par M. Yvon, c'est-à-dire traiter l'urine par le chloroforme et évaporer (l'éther donne les mêmes résultats) et traitant par la réaction indiquée plus haut, il n'obtint qu'un précipité blanc, qui n'était que du bisulfate de mercure dû à l'addition de l'acide sulfurique au nitrate mercurique.

Au contraire, traitant de la même façon des urines auxquelles il avait ajouté 0,10° d'acétanilide par litre, il a eu un résidu un peu coloré en jaune qui donnait toujours et bien nettement

la réaction indiquée. (La proportion d'acétanilide étant faible, il faut concentrer le liquide.)

Il opéra ensuite sur les urines de malades qui consommaient chaque jour 0 gr. 50, 1 gramme et même 2 grammes d'acétanilide. Ses expériences furent pratiquées tantôt sur les urines des premières 24 heures, non additionnées, tantôt sur celles des 48 heures préalablement alcalinisées avec de la baryte, et lavant avec soin le liquide et le précipité avec le chloroforme, ou bien acidifiant avec l'acide sulfurique,

Cependant tous les résidus de l'évaporation des chloroformes de lavages ne donnaient jamais la réaction de l'acétanilide. Ils avaient les mêmes propriétés que les résidus du traitement des urines normales.

Ces résultats, si constamment répétés, autorisèrent M. Della Cella à conclure que l'acétanilide appartient à ces substances qui ne passent pas inaltérées dans l'urine (1).

En outre des réactions indiquées plus haut, nous pouvons citer les suivantes :

La solution chaude de l'acétanilide se colore en rouge par le chlorure ferrique.

Par l'acide chromique, en solution un peu étendue, on a la même coloration, mais plus foncée. Beaucoup d'autres substances organiques peuvent donner les mêmes colorations.

Traitée sans addition d'eau par les acides sulfurique et azotique concentrés, elle se dissout sans changement. Traitée à chaud par les acides arsénieux, azotique et sulfurique, elle prend une coloration rouge.

Si on chauffe 0,20^c d'antifébrine avec 4 centimètres cubes d'acide sulfurique concentré, jusqu'à ce que le mélange ait acquis une coloration jaune, il en résulte un léger dégagement

---

(1) *Journal de pharmacie et de chimie*, mai 1887, n° 9.

de gaz. La solution étant refroidie, on en verse quelques gouttes dans une éprouvette, à moitié remplie d'eau de chlore.

Le liquide se colore en un très beau violet à sa partie inférieure (réaction de l'aniline) et devient vert clair à sa partie supérieure (1).

L'antipyrine ne donne pas lieu à cette réaction.

Phénacétine $C^6H^4\ OC^2H^5\ AzH\ (CO\ CH^3)$

OU PARA-ACÉTOPHÉNITIDINE

Est un dérivé acétylé de la phénitidine, c'est-à-dire de l'éther éthylique du paramidophénol (2).

Le Docteur Kobler la range à côté de l'antifébrine, par sa formule, qui est analogue à celle de cette dernière (3).

Elle constitue une poudre légèrement rougeâtre, sans odeur ni saveur. Sa solubilité, très faible dans l'eau, atteint un degré un peu plus élevé dans la glycérine ; son dissolvant par excellence est l'alcool à chaud.

---

(1) *Union pharmaceutique*, février 1888.

(2) *Rundschau*, n° 45, 1887, et *Union pharmaceutique*, janvier 1888.

(3) Dr Kobler (*Bull. génér. de thérapeutique*), d'après *Wiener med. Wochenschrifft*, 1887.

CHAPITRE III

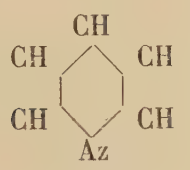
GROUPE A NOYAU PYRIDIQUE OU SÉRIE QUINOLÉIQUE

Quinoléine. C^9H^7Az.

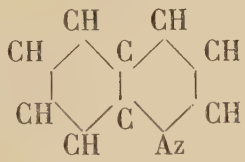
La quinoléine et les bases qui s'y rattachent ont été, dans ces dernières années, l'objet de travaux nombreux et importants.

La quinoléine paraît, en effet, former le noyau de la plupart des bases naturelles; on conçoit donc tout l'intérêt qui s'attachait à la connaissance de sa constitution. Sa synthèse, réalisée d'une façon très simple, permet de la préparer en grande quantité, et l'on a pu ainsi obtenir synthétiquement de nombreux dérivés des bases naturelles.

La quinoléine se rattache à la pyridine, et Kœrner, ayant considéré cette dernière comme de la benzine, dont un groupe CH trivalent serait remplacé par un atome d'azote, envisagea la quinoléine comme de la naphtaline qui aurait subi la même substitution (ainsi que le montrent les schémas) :



Pyridine



Quinoléine

Cette formule laisse prévoir pour la quinoléine beaucoup d'isomères. Cependant les composés C^9H^7Az, préparés jusqu'à ce jour de bien des façons, paraissent tous identiques.

Modes de formation. — On obtient de la quinoléine en faisant passer sur de l'oxyde de plomb chauffé au rouge des vapeurs d'allylaniline.

$$C^6H^4AzH^2\ C^3H^5 + 2\,Pb = C^9H^7Az + 2\,H^2O + 2\,Pb$$

Cette synthèse est comparable à celle de la naphtaline au moyen du phénylbutylène (1).

L'acroléine-aniline donne également de la quinoléine par la distillation sèche (Kœnigs).

L'acide cinchonique, $C^{10}H^7AzO^2$, se dédouble sous l'influence de la chaleur en gaz carbonique et en quinoléine (2) (Skraup).

La quinoléine est un produit de destruction de la cinchonine (Gerhardt) et de la brucine par la potasse caustique (OEchsner de Coninck) (3).

D'après Wischnegradski, la quinine traitée de même n'en fournirait pas (4).

Le stupffet (produit venant du traitement des minerais de mercure) renferme une petite quantité de quinoléine (Goldschmiedt et Schmidt).

A propos de l'identité ou de l'isomérie des diverses quinoléines, les différences signalées entre ces produits ont disparu depuis qu'on les a mieux purifiées. Nous allons rapidement passer en revue les différents travaux faits sur ce point.

Hofmann, en 1843, distingua sous le nom de leucoline la base extraite du goudron de houille; le principal caractère était que cette dernière ne fournissait pas de chromate cristallisé, comme la quinoléine des alcalis du quinquina. Du reste,

---

(1) Kœnigs, *Deutsch. Chem. Gesellsch.*, 1879, p. 453, et 1880, p. 911.

(2) Skraups, *id.* 1879, p. 2,331.

(3) OEchsner de Coninck, *Bull. Société chimique*, t. XXXVIII, p. 546.

(4) Wischnegrasdki, *id.*, t. XXX, p. 27.

Hofmann obtint peu après le chromate bien cristallisé. Gr. Williams, à la suite de nombreuses recherches sur la leucoline, joignit aux caractères distinctifs celui de ne pas fournir de cyanine.

Bæyer admit l'identité de la quinoléine synthétique avec celle de la cinchonine. La seule différence, c'était que le chloroplatinate de la première renfermait 1 molécule d'eau de cristallisation qui, depuis, a été retrouvée également dans le chloroplatinate de l'autre.

Enfin Hoogewerff et van Dorp (1) firent disparaître la dernière différence en montrant que la quinoléine des alcaloïdes ne fournit pas de cyanine quand elle est purifiée et que la formation de cette matière colorante nécessite la présence d'un peu de lépidine.

Préparation. — Skraup a recommandé le procédé suivant: On chauffe au bain de sable et au réfrigérant ascendant 24 parties de nitrobenzine, 38 parties d'aniline, 120 parties de glycérine et 100 parties d'acide sulfurique jusqu'à ce que la nitrobenzine ait à peu près disparu. On étend de plusieurs volumes d'eau et on distille l'excès de nitrobenzine. Le résidu, saturé par la soude et épuisé par l'éther, fournit environ 70 p. 100 de la quantité théorique de la quinoléine.

Ce procédé a été modifié de la façon suivante, qui donne de bons résultats : on introduit dans un ballon de 2 à 4 litres 240 gr. de nitrobenzine, 360 d'aniline, 1200 de glycérine et 340 d'acide sulfurique, et on chauffe au bain de sable avec un réfrigérant ascendant. Une fois la réaction commencée, on introduit peu à peu 600 grammes d'acide sulfurique. La chaleur doit être réglée de telle façon que le liquide soit en ébullition, et que l'espace au-dessus du liquide soit occupé par un

(1) *Recueil des trav. chim. des Pays-Bas,* t. II, p. 29

brouillard, sans jamais devenir transparent. Une fois tout l'acide introduit, ce qui exige environ deux heures, on laisse refroidir, on chasse l'excès de nitrobenzine par un courant de vapeur d'eau, puis on projette le liquide dans de l'ammoniaque étendue de 2 parties d'eau. La quinoléine vient surnager ; on la décante, on la lave et on la distille dans un vase de cuivre. Le rendement est d'environ 500 grammes.

On purifie la quinoléine en la dissolvant dans de l'alcool, et en ajoutant un excès d'acide sulfurique, de façon à la transformer en sulfate acide. Les cristaux sont alors lavés à l'alcool, jusqu'à ce qu'ils soient incolores, puis décomposés par la soude caustique.

Ce procédé donne une quinoléine parfaitement pure, mais on en perd une certaine quantité.

On peut également la laisser en contact pendant quelques jours avec une solution concentrée de bisulfite de sodium, qui donne avec elle une combinaison cristalline décomposable par la chaleur (Boucart) (1).

La quinoléine parfaitement pure est un liquide huileux, fluide, très réfringent, d'une odeur particulière, incolore, bout à 235°,6 (Friese, Œchsner de Coninck), 228° (Skraup, Kœnigs). Sa densité à 0 est 1,1055, à 11° 5 = 1,0965. Elle se colore rapidement au contact de l'air et de la lumière sans changer de composition. Abandonnée dans une atmosphère humide, elle forme un hydrate $2\ C^9H^7Az\ (H^2O)^3$, qui se décompose à 100°. Elle forme plusieurs sels dont les principaux sont : le chlorhydrate, tartrate, salicylate.

Ces sels sont généralement déliquescents, et ils cristallisent difficilement, sauf le tartrate, qui se présente cristallisé en aiguilles soyeuses que l'air humide n'altère pas, et que l'eau dissout assez aisément.

---

(1) Boucart, *Moniteur scientifique*, 1883, p. 490.

La quinoléine est insoluble dans l'eau, mais elle est aisément soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, la benzine et les liquides analogues.

La quinoléine donne des combinaisons avec les éthers alcooliques et les phénols (quinoléine-résorcine).

L'action de l'hydrogène naissant la transforme en tétrahydroquinoléine ($C^9H^{11}Az$).

L'action de l'acide sulfurique fumant donne un mélange de deux acides sulfoconjugués ; on parvient à les séparer en utilisant la différence de solubilité de leurs sels de calcium. (O. Fischer, *Deutsch. Chem. Gesellchs*, 1882, page 1979). Oxydée par le permanganate de potassium, la quinoléine se transforme en acide dicarbopyridique (1).

Oxyquinoléines C^9H^7AzO

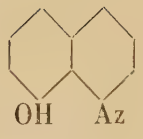
La quinoléine peut donner naissance à sept oxyquinoléines formées par remplacement d'un atome d'hydrogène par un oxydrile. Quatre de ces composés sont connus ; mais leurs réactions sont bien différentes, suivant que la substitution porte sur l'un des atomes du groupe pyridique et du groupe aromatique.

Le premier constitue le carbostyrile ; les autres ont conservé le nom d'oxyquinoléine.

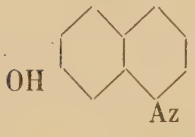
Carbostyrile

(1) Hoogewerff et van Dorp, *Deutsch. Chem. Gesellchs.*, 1879, p. 747. — Kœnigs, *id.* 1779, p. 983. —Wischnegradsky, *Bull. Société chim.*, 1889, p. 534.

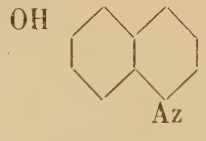
Orthoxyquinoléine



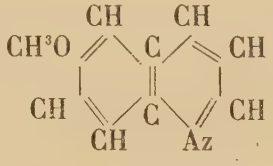
Métaxyquinoléine



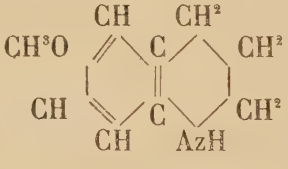
Paraoxyquinoléine



Si on introduit le groupe méthyl dans ce dernier composé, on a le paraoxyméthylquinoléine ou paraquinanisol C^9H^9AzO représenté par la formule de constitution suivante :

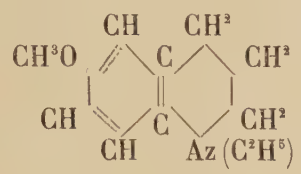


Enfin, par l'action de l'hydrogène naissant, on transforme le paraquinanisol en tétrahydroparaquinanisol ou « thalline » $C^9H^{13}AzO$, dont la formule de constitution est représentée par le schéma suivant :



Si l'on fait agir sur la thalline, l'iodure d'éthyle, on substitue

à un hydrogène le groupe éthyle ; on obtient ainsi l'éthyltétrahydroparaquinanisol, ou plus simplement éthylthalline $C^{12}H^{17}AzO$. La formule de constitution peut se représenter par le schéma suivant :



La quinoléine donne aussi naissance aux dioxyquinoléines $C^9H^7AzO^2$, qui peuvent appartenir à trois types différents, suivant que les deux oxydriles sont tous deux dans le noyau aromatique ou dans le noyau pyridique, ou enfin dans ces deux noyaux.

On ne connaît qu'un seul dérivé de l'ordre trioxyquinoléine $C^9H^7AzO^3$.

Hydroquinoléines

La quinoléine et ses dérivés peuvent fixer de l'hydrogène, en donnant les hydroquinoléines.

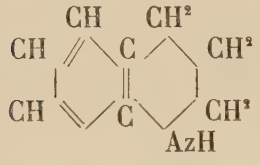
Inversement ces composés, sous l'influence de l'acide chromique, reproduisent le corps qui leur a donné naissance.

On forme ainsi la tétrahydroquinoléine $C^9H^{11}Az$.

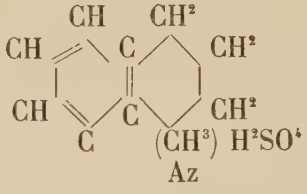
— l'hydrocarbostyrile $C^9H^{10}Az.OH$.

Le premier de ces corps, traité par l'iodure de méthyle, remplace un hydrogène par le groupe CH^3. On a le méthyltétrahydroquinoléine, dont le sulfate est appelé M. kairoline ; on

aurait de même A. kairoline, dans laquelle CH^3 serait remplacé par C^2H^5.

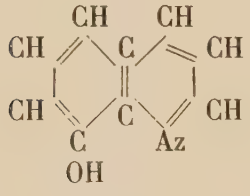


Tétrahydroquinoléine

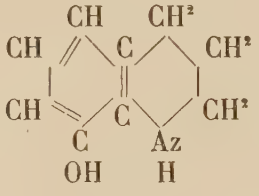


M. Kairoline ($C^{10}H^{13}AzH^2SO^4$)

De même l'oxyquinoléine C^9H^7AzO, traitée par l'étain et l'acide chlorhydrique, fixe quatre atomes d'hydrogène.

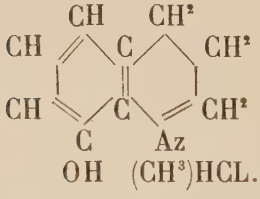


Oxyquinoléine (ortho)



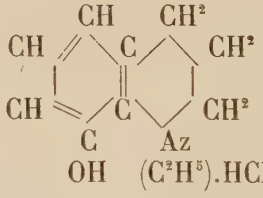
Tétrahydroxyquinoléine (ortho) $C^9H^{11}AzO$

Cette dernière se combine avec l'iodure de méthyle pour donner un iodométhylate qui se décompose sous l'influence de la soude en fournissant une base dont le chlorhydrate est appelé « Kairine » (M. ou A.)



M. *Kairine* ou $C^{10}H^{13}NO\text{-}HCl + H^2O$.

Oxytétrahydrométhylquinoléine
(Chlorhydrate)

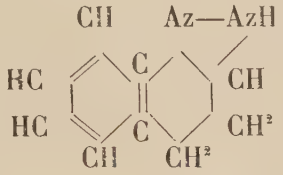


A. *Kairine*. $C^{11}H^{15}AzOHCL$.

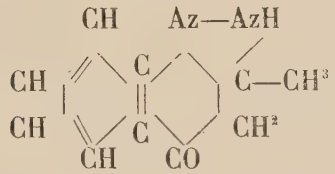
Oxytétrahydroéthylquinoléine
(Chlorhydrate)

L'antipyrine, étant la diméthyloxyquinizine, est obtenue en faisant réagir la phénylhydrazine sur l'éther diacétique.

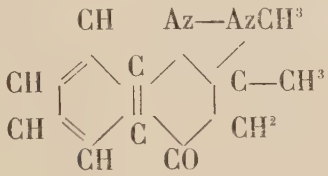
Pour rendre compte de la dénomination de cette base, on admet l'existence hypothétique de la quinizine $C^9H^{10}Az^2$, qui peut être représentée par le schéma suivant, dans lequel on rencontre encore un noyau benzinique lié à un autre noyau pyridique :



La méthyloxyquinizine sera

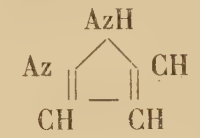


Enfin l'antipyrine sera représentée par : $C^{11}H^{12}Az^2O$.

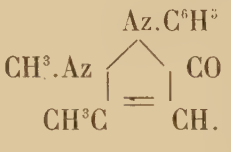


D'autres auteurs ayant appelé l'oxyméthylquinizine, l'oxyméthylphénylpyrasol, l'antipyrine serait la diméthyloxyphénylpyrasol.

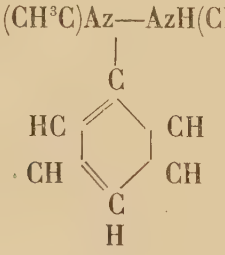
En représentant le pyrasol par la formule suivante :



celle de l'antipyrine aurait donc pour formule :



A côté de l'antipyrine, nous placerons un composé nouveau ayant des relations assez étroites avec lui. C'est l'acide phénylhydrazine-lévulinique ou « antithermine. » Il résulte de la combinaison de la phénylhydrazine avec l'acide acétopropionique ou lévulinique. Il est représenté par la formule suivante :



Nous avons étudié les corps de la série quinolique au point de vue de leur constitution ; nous allons maintenant les étudier séparément au point de vue de leurs préparations et de leurs différentes réactions chimiques.

Kairine

En 1869, M. Lubavin a montré que la quinoléine à 100° par l'acide sulfurique fumant se change en un acide sulfoconjugué : l'acide quinoléique-sulfurique.

En réalité, l'acide sulfurique fumant agissant sur la quinoléine donne non pas un seul, mais deux acides sulfoconjugués isomères. A la température du bain-marie, lorsque l'acide fumant n'est pas trop surchargé d'anhydride sulfurique et qu'on en emploie 4 parties pour 1 partie de quinoléine, l'un de ces isomères, l'acide orthoquinoléique-sulfurique ou acide quinoléique-sulfurique (α), constitue à 3 ou 5 pour 100 près la totalité du produit. Au contraire lorsqu'on chauffe fortement et surtout vers 270°, c'est le second isomère, l'acide métaquinoléique-sulfurique ou acide quinoléique-sulfurique (β) qui se forme en abondance; il en est de même lorsqu'on fait usage d'acide sulfurique fumant, très chargé d'anhydride.

On peut séparer les deux isomères en se basant sur la moindre solubilité dans l'eau froide de l'isomère ortho, ainsi que la forte solubilité dans le même liquide du sel de chaux que forme le méta dérivé.

Comme tous les corps sulfoconjugués de ce genre, les deux acides en question, traités par les hydrates alcalins en fusion, donnent des dérivés d'oxydation de la matière organique combinée à l'acide sulfurique, des dérivés d'oxydation de la quinoléine dans le cas actuel. Pour effectuer cette oxydation, on ajoute 3 parties d'eau à 12 parties de soude caustique ; on chauffe et dans le mélange homogène on introduit peu à peu 4 parties de l'un des acides sulfoconjugués pulvérulents, puis on maintient en fusion en agitant. La masse se colore d'abord en jaune verdâtre et plus tard l'odeur de la quinoléine se

manifeste. On interrompt alors la fusion, on laisse refroidir, on dissout le produit dans l'acide chlorhydrique dilué et on ajoute un léger excès de carbonate de soude à la liqueur acide. Lorsqu'il s'est agi de l'isomère méta, la métaoxyquinoléine se dépose sous la forme d'une poudre cristalline peu soluble dans l'eau ; mais ce n'est pas cet isomère qui fournit la kairine. Lorsqu'au contraire on a opéré sur l'acide orthoquinoléique-sulfurique, on soumet la liqueur à un courant de vapeur énergique. L'orthoxyquinoléine ou oxyquinoléine (α) passe à la distillation avec la vapeur et se solidifie en belles aiguilles pendant le refroidissement. On obtient ainsi, en oxyquinoléine, la moitié environ du rendement théorique.

Pour préparer ce corps à l'état de pureté, il n'est pas nécessaire de séparer les deux acides sulfoconjugués, qui prennent naissance simultanément. Il suffit d'opérer sur le mélange des acides et de soumettre le produit final à l'action d'un courant de vapeur d'eau qui entraîne l'orthoxyquinoléine et laisse dans la liqueur la métaoxyquinoléine.

Nous avons déjà vu que la quinoléine, soumise à l'action des agents réducteurs, possède la propriété de fixer 4 équivalents d'hydrogène pour donner la tétrahydroquinoléine.

L'orthoxyquinoléine a conservé cette propriété. Lorsqu'on la traite pendant une heure au bain-marie, en présence de l'étain et d'acide chlorhydrique, qu'on décante la liqueur en séparant le métal, qu'on évapore au bain-marie et qu'on laisse refroidir, il cristallise par refroidissement de longs prismes groupés en étoiles ; ces cristaux sont une combinaison de protochlorure d'étain et de chlorhydrate de tétrahydroxyquinoléine.

On évapore à sec autant que possible pour chasser l'acide chlorhydrique, on précipite l'étain par l'hydrogène sulfuré, on concentre la liqueur filtrée et on l'additionne d'un excès de carbonate de soude.

L'orthoxyhydroquinoléine, ou oxyhydroquinoléine (α) se pré-

cipite en lamelles brillantes. On agite le mélange avec de l'éther. La liqueur éthérée évaporée fournit l'hydrobase cristallisée. On purifie cette dernière par une nouvelle cristallisation dans la benzine; les cristaux incolores obtenus fondent à 121-122°.

La base, étant un alcali primaire, peut être transformée en alcalis secondaires divers. Si on mélange une molécule d'orthoxyhydroquinoléine avec une molécule d'éther méthyliodhydrique, une réaction se déclare aussitôt et devient tumultueuse si on opère sur une quantité considérable de produits. On la termine en chauffant dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, jusqu'à ce que l'odeur de l'éther ne se manifeste plus.

On reprend par l'eau et on décompose par la soude l'iodhydrate de la base méthylée qui a pris naissance.

Cette base se précipite ; on sépare par filtration, on la purifie en faisant cristalliser dans peu d'éther chaud, ce liquide la dissolvant beaucoup moins que la base non méthylée qui a échappé à la réaction et qui l'accompagne.

L'orthoxyhydrométhylquinoléine est une base énergique ; elle se dissout facilement dans les alcalis caustiques, la benzine, l'alcool chaud, l'esprit de bois ; elle est peu soluble dans l'eau. Ses cristaux dérivent d'un prisme droit rhomboïdal. Elle fond à 114°.

Le sulfate cristallise en prismes aplatis ; il est très soluble et s'obtient facilement cristallisé par évaporation lente de sa solution froide.

Le picrate cristallise dans l'alcool en tables brillantes d'un jaune verdâtre peu soluble.

Le chlorhydrate de cette oxyhydrométhylquinoléine, dérivé de l'acide orthoquinoléine-sulfurique, a reçu le nom de kairine. Ce sel est facilement soluble dans l'eau. Sa solution, évaporée lentement, sous cloche à acide sulfurique, le dépose en prismes

rhomboïdaux obliques, incolores et brillants ; il contient une molécule d'eau de cristallisation qu'il perd à 110°.

Si, au lieu d'employer l'éther méthyliodhydrique dans la réaction précédente, on emploie l'éther éthyliodhydrique, on obtient de même une base éthylée correspondante. Elle constitue des lamelles incolores, fusibles à 75°, soluble dans la benzine, l'alcool et l'éther.

Ses propriétés chimiques sont analogues à celles de la base méthylée.

Son chlorhydrate, appelé (kairine A) par les physiologistes, est antipyrétique, mais peu employé.

Quelques dérivés de la métaoxyquinoléine, ainsi que la tétrahydrométhylquinoléine (Kairoline) jouissent des mêmes propriétés thérapeutiques (1).

La kairine, traitée par une goutte de perchlorure de fer, produit dans une dissolution étendue et aqueuse une coloration violette instantanée, mais qui tourne tout aussi rapidement au brun. Un excès de perchlorure dans une solution concentrée de kairine donne un précipité brun noir.

Le bichromate de potasse donne, avec une solution neutre de kairine, une coloration intense et il se sépare, au bout de quelque temps, un pigment violet qui, avec l'alcool, donne une solution mauve (2).

L'acide azotique fumant donne une coloration rouge orange à froid.

---

(1) Otto Fischer, *Journal de pharmacie et chimie,* t. VIII, p. 62.

(2) A. Kohn, *Journ. de pharm. d'Alsace-Lorraine,* mars 1887.

Thalline

Découverte par le professeur Skraup (de Vienne), elle dérive primitivement de la quinoléine : c'est la tétrahydroparaméthyloxyquinoléine, ou tétrahydroparaquinanisol. Le nom de thalline lui fut donné pour éviter la longue désignation de la nomenclature chimique et pour rappeler sa propriété caractéristique de se colorer en vert émeraude par le perchlorure de fer.

D'après les indications données par le brevet, la paraquinanisol, qui, par fixation d'hydrogène, devient la thalline, est obtenue en chauffant à 140°-155° la paramidoanisol avec le paranitroanisol, la glycérine et l'acide sulfurique.

La thalline se présente sous la forme d'un liquide huileux, qui, avec l'acide chlorhydrique, donne un sel facilement soluble dans l'eau.

Le sulfate et le tartrate de thalline, tels qu'ils sont livrés aujourd'hui, se présentent sous la forme d'une poudre cristalline blanche dans laquelle le microscope décèle nettement les cristaux. Le chlorhydrate est aussi un sel cristallisé, mais hygroscopique et ne se conservant pas au contact de l'air, comme le sulfate et le tartrate.

Le sulfate de thalline possède une odeur caractéristique rappelant celle de l'anisol, et celle du tartrate celle de la coumarine. La saveur de ces deux sels en solutions concentrées est peu agréable, amère, piquante et salée à la fois, tandis que les solutions étendues ont une saveur aromatique agréable.

Chauffée au dessus de 100°, les sels de thalline fondent et se colorent faiblement en brun ; par élévation de la température ils noircissent en donnant un charbon boursouflé, qui se laisse incinérer sans trop de difficultés.

Le sulfate de thalline est soluble dans cinq fois son poids d'eau froide et très soluble dans l'eau bouillante.

Une goutte de solution, abandonnée au refroidissement sur le porte-objet du microscope, laisse voir des cristaux en tables ou en aiguilles allongées.

Cette solution brunit très rapidement et très-fortement par exposition à l'air. Le sulfate exige 100 parties d'alcool pour se dissoudre. Cette solution se colore également à la lumière. Il paraîtrait que cette impressionnabilité par la lumière ne doit pas être attribuée à la thalline proprement dite, mais à une substance étrangère non encore déterminée et non encore isolée.

Lorsqu'on traite le sulfate de thalline par la moitié de la quantité d'alcool nécessaire pour le dissoudre et qu'on sépare la solution saturée du résidu indissous (avec lequel on fait une seconde solution alcoolique), on remarque que la première solution se colore très rapidement et que la seconde est médiocrement influencée par la lumière même après plusieurs jours d'exposition. De ce fait, on a conclu qu'il devait se trouver en présence du sulfate de thalline une substance particulière plus soluble que ce sel et plus sensible à la lumière. La solution de tartrate de thalline est beaucoup moins sensible à cet agent que celle du sulfate. Il paraîtrait que la substance impressionnable est en grande partie éliminée dans la préparation du tartrate.

Le sulfate de thalline est à peine soluble dans l'éther et un peu plus dans le chloroforme. Les deux solutions se colorent rapidement en jaune, et abandonnent des cristaux reconnaissables au microscope. Le tartrate de thalline est moins soluble dans les véhicules ordinaires. Il exige 10 parties d'eau et 100 parties d'alcool.

La réaction la plus remarquable, la plus caractéristique des sels de thalline est celle qu'on obtient avec le perchlorure de

fer. Cinq centimètres cubes d'une solution aqueuse de thalline au dix-millième, additionnés d'une goutte de perchlorure officinal, prennent en quelques secondes une coloration vert émeraude foncée et persistante. Cette coloration s'obtient aussi avec une solution beaucoup plus étendue encore au cent-millième, mais après un temps plus long.

Par l'agitation du liquide avec l'éther, le chloroforme et la benzine, la coloration n'est pas transmise à ces liquides. L'addition d'acide sulfurique concentré ne modifie pas cette réaction.

Le procédé de Schweissinger, que nous verrons plus loin, pour distinguer entre eux les antiseptiques et les antipyrétiques : quinine, acide salicylique, résorcine, kairine, antipyrine, etc., par l'emploi du perchlorure de fer en présence de l'acide sulfurique, est donc également applicable pour caractériser la thalline, car aucun des corps précédents ne donne la coloration verte avec le perchlorure de fer.

Cette coloration, suivant les quantités mises en présence, disparaît entre deux et vingt-quatre heures, pour faire place à une coloration jaune rougeâtre. Les agents réducteurs la détruisent. L'acide oxalique, à la température ordinaire, la change en jaune clair et par la chaleur en jaune safran.

Cette propriété de colorer en vert la thalline n'appartient pas seulement au perchlorure de fer ; d'autres agents d'oxydation la possèdent également, et c'est à cause de cette propriété que la nouvelle combinaison a été baptisée du nom de « Thalline » (de thallus).

Le bichromate de potasse, l'acide chromique, le nitrate de mercure, le chlore, brome, iode, en solutions aqueuses, le nitrate d'argent, ajoutés en petite quantité et avec précaution, produisent la coloration verte.

Avec un excès de thalline et ces réactifs, on obtient des colorations, ou précipités, soit blancs ou foncés ; l'extrême dilution

des solutions de thalline n'est requise que pour la réaction avec le perchlorure de fer ; pour les autres réactions, on peut employer des solutions au centième.

L'acide picrique donne un abondant précipité jaune ; le tannin, le bichlorure de mercure, le chlorure d'étain, l'acide nitrique étendu, l'acide chlorhydrique, ne produisent aucune modification.

Le sulfate de thalline, traité directement par l'acide sulfurique concentré, n'éprouve aucun changement ; mais par la chaleur il se colore brusquement en brun.

Les vapeurs de l'acide azotique fumant colorent ce sel en rouge cramoisi, puis le transforment en une masse brune.

Les solutions de thalline sont colorées en rouge par l'acide azotique fumant, surtout à l'aide de la chaleur. Cette coloration peut leur être enlevée par le chloroforme.

Les alcalis caustiques et l'ammoniaque produisent, dans les solutions de thalline moyennement concentrées, un trouble blanc qui disparaît par addition d'eau ou plus facilement encore par agitation avec l'alcool, l'éther, la benzine. Par séparation de la benzine et par évaporation, on retrouve la halline pure, sous forme de gouttelettes huileuses, qui, après un certain temps, se transforment en une masse cristalline exhalant fortement l'odeur de la coumarine (1).

Après administration de la thalline, l'urine paraît colorée en vert, sous une couche mince et d'un jaune brun en couche épaisse. Elle prend une coloration rouge avec le perchlorure de fer. La thalline serait éliminée partie en nature, et une partie serait combinée à un acide (2).

---

(1) Boymont, *Journ. de pharm. et chimie*, 1885, t. XI, p. 225. — G. Vulpius, *Moniteur scientifique*, 1885, p. 880.

(2) Jacksch, *Wiener med. Vochenschrifft*, 1884, n° 48.

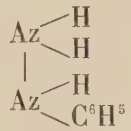
Antipyrine

Base découverte par le docteur Knorr.

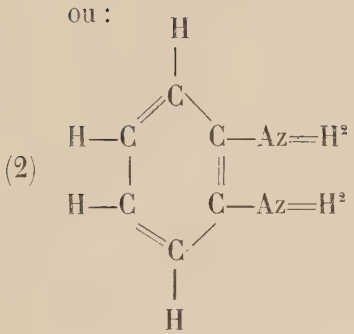
L'antipyrine dérive de l'oxyméthylquinizine, qui est le produit de l'éther acétacétique sur la phénylhydrazine.

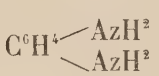
Aussi est-il nécessaire d'abord de préparer ces deux composés :

Phényl-hydrazine. $C^6H^8Az^2$. — C'est une diamine que l'on peut représenter par le schéma suivant :

(1)  *Phénylènediamine*

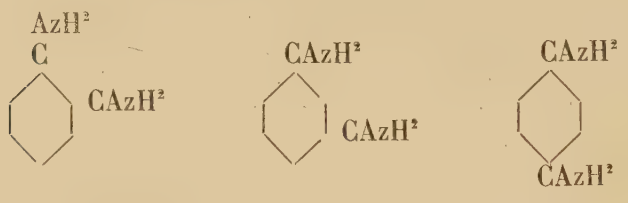
ou :

(2) 

ou (2) 

En se rapportant au schéma (1), on voit bien que l'on a une hydrazine dans laquelle un atome d'hydrogène est remplacé par le radical phényl.

D'après le schéma (2) il peut y avoir 3 isomères :



Orthophénylénediamine Méta Para

Que l'on ait affaire à l'un de ces dérivés ou à un mélange, le mode de préparation est le suivant :

Méthode de Meyer et Lecco (1).

Cette méthode consiste à faire agir le protochlorure d'étain sur le chlorure de diazobenzol en présence de l'acide chlorhydrique.

On peut aussi traiter la benzine par un mélange employé en grand excès d'acide azotique et d'acide sulfurique. On sépare le produit par l'eau et on le purifie dans l'alcool par cristallisations. On aura à la fin de l'opération un mélange des 3 dinitrobenzines dont la formule générale est : $C^6H^4 \begin{matrix} AzO^2 \\ AzO^2 \end{matrix}$

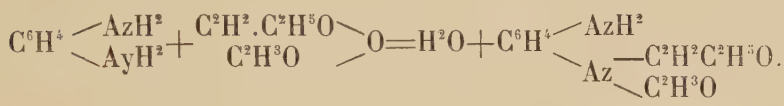
Traité par des agents réducteurs, il se produit d'abord un mélange de nitrophénylamines, et l'action se prolongeant on arrive à la phénylhydrazine. $C^6H^4 \begin{matrix} AzH^2 \\ AzH^2 \end{matrix}$

---

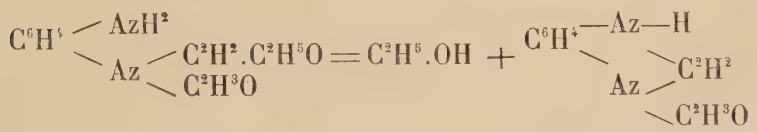
(1) *Journal de pharm. et chimie,* 1885, t. XI, p. 35.

Ether éthyldiacétique ($C^6H^{10}O^3$) **ou acétacétique**. — Découvert par M. Guther. Le procédé le plus recommandable pour sa préparation est celui de M. Conrad (1). En faisant agir le sodium sur l'éther acétique pur, il se forme de l'alcool sodé et de l'éthyldiacétate de soude. Dans la masse liquide on verse de l'acide acétique, on laisse refroidir et on ajoute de l'eau. Celle-ci détruit les combinaisons sodées et forme de l'alcool ainsi que de l'éther acétacétique. Après distillations fractionnées, le produit passant de 175 à 185° constitue l'éther acétacétique presque pur.

La phénylhydrazine et l'éther acétacétique entrent en réaction dès la température ordinaire, avec séparation d'eau ; ils donnent d'abord un produit de condensation huileux, l'éther phénylhydrazin-acétacétique.



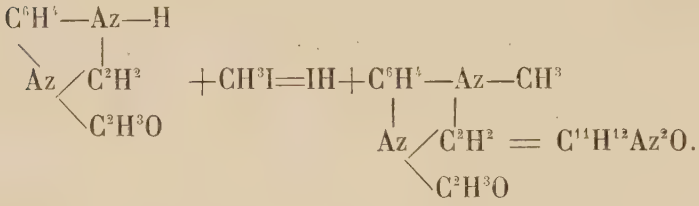
Ce nouvel éther, chauffé au bain-marie, perd une molécule d'alcool éthylique et donne une base appelée oxyméthylquinizine.



L'antipyrine, qui n'est autre chose que la diméthyloxyquinizine, s'obtient par l'introduction d'un nouveau groupe méthy-

(1) *Journal de pharm. et chimie,* t. XI, p. 35.

lique dans l'oxyméthylquinizine, qui de base secondaire passe à l'état de base tertiaire.



Pour cela on chauffe en tube scellé à 100° un mélange à parties égales d'oxyméthylquinizine, d'éther méthyliodhydrique et d'alcool méthylique.

La masse qui a réagi ayant été décolorée par ébullition avec une solution d'acide sulfureux, on distille l'alcool et on ajoute de la lessive de soude concentrée qui précipite la diméthyloxyquinizine sous forme d'une huile pesante.

En agitant la masse avec de l'éther, qui doit être employé en grande quantité, parce qu'il dissout peu abondamment la base, et en évaporant la solution éthérée, on obtient la diméthyloxyquinizine en belles lamelles brillantes, fusibles à 113°. On la purifie moins bien, mais plus simplement, en dissolvant le produit dans le chloroforme ou la benzine, puis en faisant cristalliser. Le toluène est le dissolvant qui permet d'effectuer la purification avec le plus d'exactitude.

L'antipyrine est soluble dans l'alcool, la benzine, le chloroforme, peu soluble dans l'éther et le pétrole léger. Contrairement à ce qui s'observe pour les corps analogues, elle est soluble dans l'eau.

On voit aisément qu'aux composés précédents s'en rattachent un grand nombre d'autres.

On peut en effet remplacer la phénylhydrazine, dans la réaction primitive, par ses homologues : c'est ainsi que M. Knorr a

étudié l'orthotoluoxyméthylquinizine isomère de l'antipyrine, résultant de l'action de l'orthotoluilhydrazine, sur l'éther acétacétique, ainsi que le para dérivé correspondant.

C'est ainsi encore qu'il a décrit la naphtoxyméthylquinizine (β), laquelle dérive de la naphtylhydrazine (β) et de l'éther acétacétique, etc.

Il y a plus. En se servant, au lieu de l'éther acétacétique, de ses dérivés de substitution, les éthers méthylacétacétiques, éthylacétacétiques, etc., on engendre de même avec les diverses hydrazines une foule de composés analogues dont quelques-uns seulement ont été étudiés par MM. L. Knorr et A. Blanck (1).

Réactions de l'antipyrine. — Les solutions ont une réaction neutre.

L'acide sulfurique forme un sel soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther.

L'antipyrine cristallisée chauffée avec l'acide nitrique détone violemment.

Chauffée doucement avec la potasse caustique, elle prend une coloration rougeâtre.

L'antipyrine en solution aqueuse et ses sels donnent par :

Acide chromique, précipité jaune orange, qui à chaud donne un liquide.

Hypobromite de soude, précipité blanc, en chauffant il prend une coloration jaunâtre et l'on voit se séparer des gouttelettes brunes à odeur empyreumatique.

Réactif Millon, précipité jaune.

Perchlorure de fer, coloration rouge intense. Le liquide est décoloré par l'acide chlorhydrique impur.

Iodure de potassium ioduré, précipité rouge foncé.

---

(1) *Journal de pharm. et chim.*, t. XI, p. 42.

Iodure double de potassium et de mercure, précipité blanc jaunâtre.

Iodure double de potassium et de bismuth, précipité jaune tendant à l'orangé.

Acide tannique, précipité blanc.

Acide picrique, précipité jaune.

Chlorure de zinc, volumineux précipité blanc.

Bichlorure de mercure (en solution concentrée), précipité blanc soluble à chaud.

Azotate de mercure, précipité blanc.

L'acide nitreux produit une belle coloration verte dans les solutions d'antipyrine. On se procurera extemporanément la solution nitreuse en versant deux ou trois gouttes d'acide azotique fumant sur un petit grain d'acide arsénieux ; on chauffe ; au liquide clair on ajoute quelques gouttes d'eau ; enfin on laisse refroidir.

De tous ces réactifs le plus sensible est l'iodure de potassium ioduré, qui donne encore une réaction avec une solution d'antipyrine au cent-millième.

Pour rechercher l'antipyrine dans l'urine, M. Della Cella (1) conseille d'acidifier cette dernière par l'acide sulfurique dans la proportion de 5 gouttes environ pour 6 centimètres cubes d'urine. Si le mélange se trouble, on filtre et l'on ajoute une dizaine de gouttes du réactif iodique.

La présence de l'antipyrine se manifestera par un précipité rouge brun. Toutefois cette réaction sera plus ou moins marquée suivant le moment où l'urine aura été évacuée.

Par le perchlorure de fer, l'urine est colorée en rouge.

M. Otto Schweissinger (2) donne les réactions suivantes, qui

---

(1) Della Cella, *Bull. général de thérapeutique,* d'après l'*Italia medica,* 1884.

(2) *Journal de pharm. et chim.*, t. XI, p. 33.

sont importantes à connaître pour distinguer entre eux les antipyrétiques :

	Après une goutte de perchlorure de fer.	Après une goutte d'acide sulfurique concentré.
Acide phénique	bleu	jaunâtre.
Acide salicylique	bleu violet	incolore.
Résorcine	bleu	jaune brun.
Kairine	brun clair dev. / brun fonc. sale	rouge pourpre.
Antipyrine	rouge brun	incolore.
Quinine	incolore	—
Thalline	vert émeraude	—
Antifébrine	—	—

Si à une solution d'antipyrine au millième on ajoute quelques gouttes d'acide azotique fumant, une coloration verte se manifeste et persiste pendant plusieurs jours. Si l'on chauffe et que l'on verse de nouvelles gouttes d'acide azotique fumant, le liquide devient d'un rouge clair, puis d'un rouge sang, et il dépose plus tard une huile pourpre soluble dans le chloroforme et insoluble dans le sulfure de carbone et la benzine.

Avec les autres composés l'acide azotique fumant donne :

Acide phénique	coloration brun violet sale.
Acide salicylique	— jaune brun faible.
Résorcine	— rouge foncé à froid.
Kairine	— rouge orangé à froid.
Quinine	— aucune coloration.

CHAPITRE IV

POSOLOGIE. — PHARMACOLOGIE

Parmi tous ces corps, que nous avons étudiés au point de vue chimique, beaucoup ne sont plus employés comme antipyrétiques, ou très peu ; d'autres sont tout nouveaux ; leur histoire est loin d'être achevée, et ils ne sont pas encore entrés dans le domaine de la thérapeutique, comme médicaments journaliers : tels le salinaphtol, la phénacétine, l'antithermine.

Dans le groupe des phénols, nous placerons en premier lieu trois médicaments principaux, à savoir : l'acide phénique, l'acide salicylique et la résorcine.

L'acide phénique et les phénates sont employés depuis peu d'années ; nous envisageons ce médicament au point de vue antipyrétique seulement.

Le phénol fut d'abord employé par Kunze et Senator, en injections sous-cutanées dans le rhumatisme aigu. Plus tard, Sanson et Brakenridge employèrent le sulfophénate de sodium à l'intérieur. Enfin M. Menville et M. Bouchard, utilisant le phénol en lavements dans la fièvre typhoïde pour combattre le poison typhique, remarquèrent un abaissement de la température.

Ces recherches furent poursuivies, soit avec le phénol, soit avec le phénate de soude. Ces médicaments furent surtout employés en lavements, à la dose de 1 gramme d'acide phénique par lavement. M. Desplats put en faire prendre jusqu'à douze en 24 heures.

Le phénate de soude a été prescrit par M. Vulpian, à la dose de 4 grammes en deux lavements (1).

On fit usage aussi assez souvent, comme mode d'administration de l'acide phénique, des injections hypodermiques.

Voici quelques formules :

Formule de Bœckel (2)

Eau distillée	1 gramme
Acide phénique . .	0,01 cent. à 0,05 cent.

Formule de Jessier (3)

Sulfate de quinine	0,05 cent.
Acide sulfurique.	0,05 —
Eau bouillante.	4 grammes.

Laissez refroidir ; ajoutez :

Acide phénique	0,02 cent.

Cette solution a été administrée contre la fièvre intermittente à raison de X à XXX gouttes et plus ; l'auteur dit n'avoir jamais observé la formation d'abcès.

La meilleure formule est celle qu'a indiquée Dujardin-Beaumetz :

Eau distillée	94 gr.
Glycérine pure	5 —
Acide phénique	1 —

(1) Hayem, *Leçons de thérapeutique.*

(2) *Journal des nouveaux remèdes*, 1887.

(3) *Ibid.*, 1887.

On injecte en une seule fois 5 centimètres cubes à l'aide d'une grande seringue de Pravaz ; l'injection doit être faite lentement. En procédant de cette manière, il ne se produit qu'une légère douleur, qui ne dure pas plus d'une demi-heure.

L'acide phénique alcoolisé, qui sert aux divers usages pharmaceutiques, appelé aussi acide phénique liquide, est un mélange de neuf parties d'acide cristallisé et une partie d'alcool. Cette addition d'alcool à 10 p. 100 suffit pour maintenir l'acide liquide à — 10°.

L'acide phénique alcoolisé au 1/10e peut être pris à l'intérieur par gouttes, dans une potion édulcorée avec un sirop approprié.

On a employé, de préférence à l'acide phénique, les phénates alcalins en solution au 1/10e. Ce sont des composés très peu stables, possédant à la fois les propriétés de l'acide phénique et des alcalis.

Outre les phénates alcalins, il faut signaler aussi le phénate de quinine (1), insoluble dans l'eau, presque insoluble dans l'éther, très soluble dans l'alcool et les acides.

Le phénol et le phénol sodé ne sont autre chose qu'une solution de phénate de soude au 1/10e.

L'acide sulfophénique ou oxyphénylsulfureux et ses sels, les sulfophénates, sont employés en Angleterre et en Amérique aux mêmes usages que l'acide phénique chez nous (2).

Avec ces médicaments l'abaissement de température, quoique prononcé, est toujours temporaire, accompagné de sueurs profuses, de l'affaiblissement du pouls ; il y a embarras de la respiration, de la cyanose, refroidissement des extrémités. Avec le phénate de soude, les effets toxiques sont moins prononcés.

En somme, ce sont des médicaments dangereux et de mauvais antipyrétiques, plutôt employés comme désinfectants des selles.

---

(1) *Union pharmaceutique*, 1875.

(2) *Id.*, 1873-74.

Acide salicylique. — Salicylates

Introduit dans l'estomac, l'acide salicylique passe dans le sang à l'état de salicylate de sodium, et au bout de quelques minutes le médicament apparaît dans les urines (Blatz). Cependant on admet qu'une partie de l'acide salicylique se transforme dans l'organisme par addition de glycocolle en acide salicylurique qui se retrouverait dans l'urine.

La durée de l'élimination varie suivant les doses :

Soit de 20 à 48 heures pour une seule dose ;
— de 60 à 72 heures pour plusieurs doses.

Chez les malades qui ont suivi un traitement de plusieurs jours, on en retrouve, au bout de 6 à 7 jours, après la suspention du traitement (Hayem).

Les effets produits par les salicylates ou l'acide salicylique portent surtout sur le système nerveux.

Ils sont analogues à ceux de la quinine : bourdonnement d'oreilles et phénomènes cérébraux. Les fortes doses ont, comme celles de la quinine, une tendance à produire l'arrêt du cœur.

Ces médicaments peuvent remplacer la quinine dans les cas de fièvre continue ; dans les autres cas de fièvre, les effets de l'acide salicylique sont moins manifestes, surtout dans la fièvre intermittente. Par contre, son effet est plus prononcé dans la pneumonie. De même que cette dernière est le véritable spécifique dans les fièvres paludéennes, l'acide salicylique paraît avoir une égale action sur le rhumatisme articulaire aigu.

Comme effet thérapeutique : l'acide salicylique est deux fois plus fort que les salicylates à doses égales ; en outre, 2 grammes d'acide salicylique correspondent à un gramme de quinine.

Les cachets sont d'un emploi facile pour prendre le médicament.

Les doses sont de 4-5 grammes d'acide, 8-10 de salicylate de soude.

Le salicylate de quinine ne s'emploie qu'à la dose de 0,50 à 0,60 centigrammes, rarement plus.

Comme moyen d'administration, on peut encore employer les potions pour le salicylate de soude, et la forme pilulaire pour le salicylate de quinine. Enfin en injection hypodermique, on emploie de préférence la formule suivante :

Eau. . . . . } ââ 10 grammes.
Salicylate de soude. }

Chaque seringue de 1 centimètre cube contient 1 gramme de ce sel.

Résorcine

La résorcine, prise à l'intérieur, abaisse la température. Le phénomène s'accompagne d'une diminution notable de la fréquence du pouls, et d'une diaphorèse plus ou moins intense.

2-3 grammes pris en une seule fois amènent rapidement l'effet antithermique ; mais il peut survenir des phénomènes fâcheux, quoique passagers.

De 2 à 4 heures après l'ingestion, l'effet thermique s'épuise ; il survient alors un frisson plus ou moins intense, avec ascension brusque de la température.

Pour éviter le malaise survenant après l'emploi de fortes doses, on a essayé de les fractionner.

Mais dans ce cas l'action du médicament est de beaucoup affaiblie.

L'élimination de la résorcine paraît complète au bout de 48 heures (Hayem).

La dose maximum, sans production d'effets toxiques, est de 6 grammes.

Le goût désagréable de la résorcine empêche, malgré sa solubilité, de l'employer en potion.

Généralement, on emploie les cachets en ayant soin de faire boire le malade après chaque prise.

On peut aussi se servir des injections hypodermiques de 5 à 20 pour 100 (Dujardin-Beaumetz).

D'après Brieger, l'hydroquinone possède des propriétés analogues à la résorcine ; elle offrirait l'avantage de produire des effets à la dose de 0,20 à 0,60 centigrammes et de pouvoir être facilement employée en injections hypodermiques (Hayem).

Salicine

La salicine de Leroux, complètement inusitée à l'heure actuelle comme succédané de la quinine, se donnait à la dose de 0, 50 à 2 gr. dans des pains azymes.

Elle se retrouverait dans l'urine à l'état d'acide salicylique. (Milon).

Pour terminer des phénols proprement dits, il ne nous reste plus qu'à parler de deux médicaments nouveaux : le salol et le salinaphtol.

Salol

Le salol semble destiné à prendre place à côté du salicylate de soude dans le traitement des rhumatismes. Ses propriétés antipyrétiques sont aussi manifestes, car il peut abaisser la température de 40 à 36°.

D'après Nencki, il subit dans l'organisme un simple dédou-

blement sans modification de ses deux composés et l'urine devient noire comme après l'administration du phénol (1).

Bien que l'action antithermique se manifeste à des doses moins fortes, on peut administrer le salol à la dose de 4 gr. en 24 heures.

M. A. Nicot donne les formules suivantes (2) :

Potion : Salol	4	grammes.
Sucre	4	—
Gomme pulvérisée	10	—
Huile d'amandes douces. . .	15	—
Sirop de Tolu.	30	—
Teinture de quillaya saponaria.	3	—
Eau	150	—

On triture et on mélange très intimement le sucre et le salol ; on ajoute la teinture au sirop et on procède comme pour le looch huileux.

Cachets : 4 gr. en quatre azymes.

Tablettes au salol

Gomme adraganthe . . .	1	gramme
— arabique.	3	—
Eau	10	—
Salol	25	—
Sucre	60	—
Essence de citron	V	gouttes.

F. S. A. Divisez en 100 tablettes contenant chacune 25 cent. de salol.

---

(1) *Journal des nouveaux remèdes,* 1887.

(2) *Journ. Pharm. et chim.,* 1888.

Salinaphtol

Il fut proposé par Kobert (de Dorpat), comme un succédané avantageux du salol.

Le Dr Lépine a commencé l'étude physiologique de ce corps. Il n'est pas dédoublé, ni dissous par le suc gastrique; mais il l'est rapidement par le ferment sécrété par la muqueuse de l'intestin grêle (ainsi que du cœcum et de l'appendice vermiforme chez certains animaux), voire même les parties supérieures du gros intestin.

Il ne fatigue pas l'estomac; et à la dose de 0,30 à 0,50 centigr. quatre fois par jour, il ne produit ni bourdonnements d'oreilles, ni céphalalgie, ni aucun symptôme d'intoxication, même après plusieurs semaines d'ingestions journalières.

Le dédoublement dans l'économie se reconnaît par la présence de l'acide salicylique dans les urines, qui prend, comme on sait, une coloration violette par quelques gouttes de perchlorure de fer.

Il est employé, comme le salol, dans le rhumatisme aigu et paraît être mieux supporté.

Ces deux médicaments, qui ne sont que des succédanés de l'acide salicylique ou des salicylates, ne paraissent agir que par leur acide salicylique.

Antifébrine

L'action antithermique de l'antifébrine est plus énergique que celle de la thalline, de l'acide salicylique, de l'antipyrine, en ce sens qu'on produit l'effet désiré à plus faibles doses. Sous ce rapport, l'antifébrine se rapproche de la thalline, qui agit à des doses plus faibles que l'acide salicylique et l'antipyrine. Si elle

agit rapidement, elle ne peut être comparée à la quinine, sous le rapport de la durée des effets.

Ses propriétés fébrifuges furent accidentellement découvertes par les docteurs Cahnn et Hepp ; d'après leurs expériences et celles du professeur Kusmaul (de Strasbourg), elle est à l'antipyrine comme 4 : 1. Elle manifeste son influence au bout de une heure et produit le maximum d'effets au bout de quatre heures ; elle abaisse la température de la fièvre sans affecter celle des sujets bien portants.

Kovacs (1) conseille, d'après ses expériences, d'administrer le médicament à petites doses et par intervalles également espacés ; car l'administration de hautes doses d'emblée produit le fâcheux résultat de faire tomber la température au dessous de la normale ; après quoi la fièvre revient rapidement, précédée d'un frisson.

Les doses les plus convenables seraient de 0,25 centigr. toutes les heures, l'action se faisant sentir dans la deuxième heure ; on peut ensuite régler l'emploi suivant les effets, et si on diminue progressivement les doses, la température remonte lentement et graduellement sans frisson.

Kovacs a constaté la diminution du nombre des pulsations.

On n'observe pas non plus, ni bourdonnements d'oreilles, ni de céphalalgie. Suivant l'auteur, la cyanose et le collapsus ne surviennent que dans un cas, lorsque des doses exagérées, administrées en une seule fois, ont produit un abaissement de la température considérable et brusque.

D'après M. Bokai (1), la cyanose que l'on produit chez les animaux intoxiqués par l'antifébrine est la conséquence de la paralysie des extrémités nerveuses des muscles de la respiration et vraisemblablement aussi de l'action de l'antifébrine

---

(1) *Action de l'antifébrine*, J. Kovacs *(France médicale)*.

(1) *Etude pharmacodynamique de l'antifébrine* (*France médicale*).

sur le centre respiratoire du bulbe. Elle ne peut être le résultat de la formation de la méthémoglobine que l'on ne retrouve pas dans le sang.

Quant à la cyanose, chez l'homme, elle peut être produite par la contraction des vaisseaux cutanés.

Les expériences récentes de M. Hénocque concluent d'une façon absolument contraire à une réduction progressive d'oxyhémoglobine et enfin à la formation de méthémoglobine (1).

L'antifébrine paraît intéresser les éléments successifs de la moelle qu'elle paralyse.

L'antifébrine est insoluble dans l'eau, mais très soluble dans les liqueurs alcooliques, le vin ; généralement on l'administre en cachets.

M. Cahnn et Hepp n'ont jamais dépassé la dose de 2 grammes dans les 24 heures.

Cette dose peut être élevée facilement.

Quinoléine

Les premiers essais thérapeutiques de la quinoléine furent faits en Allemagne par le Docteur Jules Donath. Cette idée lui fut suggérée à cause de la parenté de la quinoléine avec les alcaloïdes du quinquina.

Toutefois, le produit expérimenté, appelé chinoline en Allemagne, n'était pas la quinoléine de Gerhardt, mais son isomère, la leucoline.

M. J. Donath a conclu de ses essais thérapeutiques et physiologiques, que la quinoléine jouit à peu près des mêmes propriétés que la quinine.

Des différents sels, ce fut le tartrate qui donna les meilleurs

(1) *Tribune médicale*, numéro 978, mai 1887.

résultats. C'est le sel de quinoléine qui est actuellement employé en médecine; il a une légère odeur d'amandes amères, et donne au goût l'impression de l'eau distillée de menthe.

Introduite dans la circulation, elle abaisse la température du sang : elle agit comme antiseptique ; elle empêche la décomposition putride.

D'autre part, la quinoléine peut remplacer la quinine dans le traitement des fièvres putrides, des névralgies intermittentes sans donner lieu à des étourdissements et à la surdité, comme le fait la quinine.

La quinoléine, n'étant pas amère, est plus facilement administrée aux enfants que la quinine.

On donne aux adultes 0 gr. 50 à 1 gramme de tartrate de quinoléine deux fois par jour ; dans les affections intermittentes on en fait prendre 1 gramme avant l'accès, on la renouvelle deux ou trois fois, soit dans du pain azyme, soit dissoute dans 58 grammes d'eau distillée, additionnée de sirop de framboises et de 1 à 3 grammes d'eau distillée de laurier-cerise.

M. Takoch a transporté récemment le médicament, dans la thérapeutique, de la manière suivante :

Chlorhydrate de quinoléine.	2 à 4 gram.
Eau distillée.	50 —
Acide citrique (ou tartrique).	1 à 2 —
Sirop simple.	30 —

à prendre en deux ou trois fois.

Cette potion a été donnée dans la fièvre typhoïde, la tuberculose, la pneumonie. Mais les résultats obtenus ne permettent pas de considérer ce succédané comme avantageux, M. Takoch l'ayant constamment trouvé inférieur à la quinine (1).

---

(1) *Union pharmaceutique*, sept. 1882. — *Journ. de pharm. et chimie*, 1881, p. 360 et 1882, p. 368.

Ses propriétés antiseptiques sont supérieures à celles du salicylate de soude, de l'acide phénique, de la quinine, de l'acide borique, de l'alcool ; car, dans la proportion de 0,20°/₀, elle empêche la décomposition des matières albumineuses, la végétation de bactéries dans des liquides nutritifs et la fermentation lactique.

En solution, dans la proportion de 0,40°/₀, elle arrête la putréfaction du sang et empêche la séparation de la caséine du lait.

La quinoléine, de même que la quinine, abaisse le degré de température auquel se fait la coagulation de l'albumine.

De même que la quinine, la quinoléine est impuissante vis-à-vis de la levure organisée.

Ainsi la quinoléine partage donc certaines des propriétés de la quinine, et au point de vue antiseptique est plus efficace encore que celle-ci.

Les doses de quinoléine, en combinaison tartrique, sont les mêmes que celles de la quinine.

Kairine

On a surtout employé son chlorhydrate.

L'action de ce médicament n'est pas seulement limitée à la température : il se produit des changements énormes dans le sang. Movohovetz a constaté que les globules subissent de grandes transformations, relativement à la quantité et à la qualité de la matière colorante. L'hémoglobine est convertie en méthémoglobine instantanément précipitée ; elle vient se placer à cet égard à côté des nitriles. Mais il est probable que les doses thérapeutiques n'exercent qu'une action insensible sur l'hémoglobine, et en tout cas, il est certain que l'altération du sang n'a aucun rapport avec les propriétés antithermiques du

médicament (Hayem) (1). Movohovetz a prouvé que la kairine prive l'hémoglobine d'une quantité considérable d'oxygène, et pour lui l'administration de ce médicament serait loin d'être sans danger (2).

M. Quinquaud, dans l'étude spectroscopique du sang, a signalé dans le rouge une bande spéciale pour la kairine.

Injectée sous la peau, la kairine modifie les organes glandulaires. La bile et la salive coulent beaucoup plus abondamment. Le pancréas et les reins échappent à cette action.

La kairine, ou plutôt son chlorhydrate, se donne à la dose de 0 gr. 50 toutes les heures dans un cachet.

A la quatrième dose, c'est-à-dire au bout de quatre heures, il se produit un abaissement de température considérable ; malheureusement il est de peu de durée et accompagné de sueurs abondantes.

Quand la température remonte, les malades sont pris d'un frisson intense et d'un malaise pénible, qui peut durer quelquefois une heure et demie.

Afin d'éviter ces grands inconvénients, on a proposé de l'associer à la quinine, surtout pour maintenir l'abaissement de la température quand ce résultat est acquis.

M. Hallopeau administrait la kairine le jour et la quinine la nuit.

Dans les fièvres intermittentes, la kairine peut abréger l'accès ; mais il n'en empêche pas la périodicité.

L'élimination de la kairine détermine une coloration d'urine vert noirâtre, qui se fonce à l'air.

Il y aurait diminution de l'urée ; l'étude des échanges nutritifs n'a pas encore été faite.

---

(1) Hayem, *Leçons de thérapeutique.*

(2) *France médicale,* 1886.

Il n'est pas supérieur, ni à la quinine, ni à l'acide salicylique, et, bien qu'il soit un antithermique puissant, les grands inconvénients qu'il présente dans son emploi l'ont fait, croyons-nous, complètement délaisser à l'heure actuelle.

Thalline

Elle fut introduite dans la thérapeutique par le Docteur Jaksch (de Vienne). Au mois d'octobre 1864, M. Jaksch communiquait à la Société de médecine de Vienne les résultats encourageants qu'il avait obtenus de l'emploi de la thalline (1). Il essaya concurremment les sels d'éthylthalline. Employés à la dose de 0,50 à 1 gramme, il constata que ces substances abaissent énergiquement la température de la fièvre.

L'abaissement thermique produit son maximum de deux à quatre heures.

Malheureusement, la défervescence s'accompagne de sueurs profuses et la reprise de la fièvre d'un frisson, parfois très intense et pénible. Toutefois ces derniers phénomènes ne se reproduisent pas dans les fièvres continues (Hayem). Administrée dans les fièvres intermittentes, trois heures avant l'accès, la thalline fait avorter celui-ci, mais n'en empêche pas le retour.

On l'a essayée dans le rhumatisme, la fièvre typhoïde, la tuberculose, les fièvres éruptives, la pneumonie. Toujours elle s'est montrée un antithermique remarquable, tout en restant sans action sur la marche et la durée de la maladie.

---

(1) *Wiener Med. Wochenschrift,* N° 48.

INFLUENCE DE LA THALLINE SUR LES GLOBULES SANGUINS

La physiologie des sels de thalline est controversée au sujet d'une question primordiale, celle de son action sur le sang.

Y a-t-il transformation de l'hémoglobine ?

C'est l'avis de MM. Brouardel et Loye. Si on ajoute à du sang de porc quelques gouttes d'une solution de sulfate de thalline, on voit la couleur rouge disparaître ; le sang prend une teinte brun chocolat, semblable à celle qui se produit sous l'influence de la kairine. Il y a destruction presque complète de l'hémoglobine. L'étude spectroscopique confirma l'expérience : les deux raies caractéristiques de l'hémoglobine disparaissaient peu à peu, tandis que dans le rouge apparaissait la bande spéciale signalée par M. Quinquaud pour la kairine.

MM. Brouardel et Loye en concluent que l'abaissement de la température obtenu par la thalline est dû, comme pour la kairine, à une destruction de l'hémoglobine du sang et à une formation de méthémoglobine.

En faveur de la thalline, nous citerons les expériences de M. Huchard (1), qui ne constata pas dans le sang d'un cobaye, auquel il avait administré de la thalline, la présence de méthémoglobine, mais seulement une grande réduction de l'oxyhémoglobine.

De même, M. Hénocque vit descendre la proportion d'oxyhémoglobine de 14 à 7 p. 100 chez un cobaye intoxiqué. En recherchant la méthémoglobine, ce même observateur a constaté l'absence de ces réactions hémato-spectroscopiques, quelle que fût la dose de thalline administrée.

Quand, dans ces expériences, il notait l'apparition de

(1) *Bull. et Mém. de la Société de thérapeutique*, 1885.

l'hémoglobine réduite, c'est que l'animal succombait par asphyxie.

La thalline modifierait donc, pour ces deux observateurs, le liquide sanguin, en atténuant la quantité normale de l'oxy-hémoglobine, et non pas en transformant cette dernière en méthémoglobine (1). Les expériences de MM. Brouardel et Loye furent faites « in vitro ».

La thalline a été indiquée comme antiseptique pour remplacer les substances de même nature. Mais les essais nombreux qui ont été faits n'ont pas répondu à cette attente.

Elle est absorbée rapidement, mais son élimination est très lente.

On la donne à la dose de 0,25 à 0,50 centigrammes. On peut donner jusqu'à 1 gramme, espacé de 10 à 12 heures (2).

Antipyrine

Cette substance fut introduite dans la thérapeutique, par le Dr Filehne, qui lui trouva de puissantes propriétés antiseptiques. M. Hénocque signala le premier, en 1884, son action hémostatique, qui n'est pas à dédaigner.

L'antipyrine abaisse la température ; à ce point de vue elle est supérieure à la kairine et à la thalline, car elle est beaucoup moins toxique ; elle n'a aucune influence fâcheuse sur les globules du sang, mais elle est inférieure à l'antifébrine.

Elle détermine une sudation intense ; elle agit seulement sur l'élévation de température et nullement sur la cause de cette élévation.

---

(1) Armynot Du Châtelet, *Contribution à l'étude de la thalline*. Thèse de Montpellier, 1887.

(2) *Journ. des nouv. remèdes*, 1887.

C'est généralement au bout d'une demi-heure que l'abaissement de température, variant de 1 heure à 2 heures, se manifeste.

Modes d'administration. — Les doses massives à prises rapprochées paraissent convenir spécialement dans les fièvres continues ; afin que le but ne soit pas dépassé, plusieurs médecins ont conseillé de commencer à administrer une forte dose de 1 gr. 50 centig. en une fois, puis de soutenir l'effet à l'aide de prises de 0 gr. 75 centig. d'heure en heure, jusqu'à ce que la température soit suffisamment déprimée. On s'accorde à reconnaître que le fractionnement des doses n'amène pas de diminution dans les effets et permet, en général, d'éviter les sueurs.

Les enfants supportent très bien le médicament.

Hainis en a fixé les doses de la manière suivante :

Pour les enfants de	4 à 5 ans . .	0,50 à 0,60	centigr.
—	5 à 6 ans . .	0,60 à 0,80	—
—	7 à 9 ans . .	0,60 à 1	gramme
—	11 à 13 ans . .	1 gr. à 1,50	centigr.

Penzoldt donne autant de décigrammes que l'enfant compte d'années et ne craint pas de renouveler cette dose trois fois de suite, d'heure en heure.

Enfin Moncorvo, qui a également reconnu la grande tolérance des enfants, fait varier la dose de 0, 25 à 3 grammes, suivant l'élévation thermique.

L'antipyrine, d'après M. Germain Sée (1), peut être placée parallèlement au salicylate de soude contre le rhumatisme fébrile,

(1). *Union pharmaceutique,* mai 1887, p. 201.

mais cette propriété hypothermique ne présente plus qu'un intérêt secondaire, en regard des effets remarquables qui se sont produits sur d'autres éléments morbides que la fièvre, particulièrement la douleur.

Dans divers genres de maladies que rien ne rapproche que la douleur, la dose d'antipyrine a été de 3 grammes au moins et de 6 grammes au plus, qu'on administra de 1 à 3 heures d'intervalle.

On n'observe en général aucun trouble dans les fonctions de l'organisme ; la respiration reste naturelle et le cœur garde son rythme habituel.

L'inconvénient le plus sérieux qu'on observe surtout par la prolongation ou l'intensité du traitement consiste dans une éruption semblable à l'urticaire ; dès que l'on réduit la quantité, l'éruption disparaît. M. Germain Sée, dans une note présentée à l'Académie des sciences, conclut à la substitution des injections sous-cutanées d'antipyrine à celle de morphine (1).

Elles ne présentent aucun des inconvénients provoqués par la morphine : vertiges, vomissements ; elle ne jette pas le malade dans la somnolence ni dans les excitations artificielles, qui mènent à la morphinomanie.

Le médicament s'élimine en nature; on peut retrouver l'antipyrine à l'aide du perchlorure de fer dans les urines, de un à deux jours encore après la cessation du traitement.

Effets toxiques. — Il résulte des expériences de MM. Huchard, Arduin, Ballacey, qu'il faut employer pour tuer les animaux 1 gramme 60 centigr. d'antipyrine par kilogramme d'animal. Mais l'homme paraît beaucoup plus sensible. La dose toxique pour lui n'a pas encore été déterminée. Des phénomènes gra-

(1) *Acad. des sciences*, 1887, 103.

ves sont survenus chez des malades, quand on a dépassé la dose de 12 grammes, représentant 0 gramme 20 centigr. pour un adulte de 60 kilogrammes (1).

L'antipyrine s'administre à la dose de 6 et même 8 grammes en 24 heures, en ayant soin de fractionner les doses.

Sa solubilité dans l'eau permet de l'administrer sous toutes les formes pharmaceutiques : potion, solution, sirop ; pour ce dernier, M. Paul Vigier donne la formule suivante, qui masque le goût peu agréable du médicament :

Antipyrine.	1 gramme.
Sirop d'écorces d'oranges amères . .	20 grammes.

Faites dissoudre.

C'est le volume d'une cuillerée à soupe.

On l'emploie très souvent en cachets, enfin en injections hypodermiques.

Les injections sous-cutanées d'antipyrine sont faites généralement parties égales d'eau et de substance.

Elles ont donné lieu fréquemment à des manifestations locales ; sans parler de la douleur immédiate qui tient surtout à la concentration des solutions employées, elles déterminent parfois, quelque temps après leur introduction, une tuméfaction excessivement pénible, quelquefois même un abcès.

M. Baudoin (2) conseille, pour éviter ces inconvénients, des solutions plus étendues :

Eau	2 grammes
Antipyrine	0 gr. 50

Ce qui donne 0 gr. 25 par centimètre cube.

---

(1) Hayem, *Leçons de thérapeutique.*

(2) *Bulletin médical,* N° 50.

Et pour les solutions concentrées il ajoute une certaine quantité de cocaïne.

Eau. . . .
Antipyrine . . . . . ââ 1 gramme
Chlorhydrate de cocaïne 0 gr. 015 à 0 gr. 03

Il y a antagonisme de l'antipyrine avec l'esprit de nitre dulcifié ; une solution aqueuse d'antipyrine mélangée avec ce dernier, reste d'abord incolore, mais ne tarde pas à devenir graduellement vert foncé et laisse enfin déposer des cristaux vert émeraude, qui sont une combinaison du composé nitreux avec l'antipyrine. Bien que l'esprit de nitre soit d'un usage restreint en pharmacie, nous avons cru bon de signaler cette particularité (1).

Antithermine.

Ce composé tout nouveau présente des relations chimiques étroites avec l'antipyrine et paraît avoir les mêmes propriétés antipyrétiques.

Son étude thérapeutique est encore à faire, et le succès dont jouit maintenant l'antipyrine semble l'avoir fait délaisser (2).

« Nous avons vu depuis combien peu d'années la thérapeutique s'était enrichie d'un nombre relativement considérable de médicaments antithermiques, dont la série s'accroît encore de nos jours.

---

(1) Eules, *Pharm. Rundschau,* 1886, t. XXII, p. 70. — J. Kennedy, *Pharm. Rec.* 1885, p. 215.

(2) *Union pharmaceutique,* 1887, p. 147.

Tous les nouveaux antipyrétiques produisent des effets thérapeutiques analogues. Sauf la kairine, ce sont tous de puissants antiseptiques. On dirait qu'ils se ressentent de leur parenté chimique.

Ils possèdent des propriétés antithermiques indéniables, intenses, qui permettent de faire descendre à la normale, et même au-dessous, une température fébrile. Et, fait bien digne de remarque, cette puissance d'action s'exerce à peu près indifféremment dans tous les cas et aussi quel que soit le médicament utilisé, pourvu qu'on emploie une dose suffisamment active.

Cependant, l'antipyrine paraît agir, dans la fièvre d'origine tuberculeuse, plus puissamment que les autres agents. Tous ces médicaments sont évidemment remarquables. Malheureusement leur action est souvent très courte et accompagnée de phénomènes accessoires plus ou moins pénibles.

L'action antithermique est surtout passagère pour la résorcine et la kairine ; avec la thalline, elle est plus durable, mais moins cependant qu'avec l'antipyrine, dont l'effet est presque égal sous ce rapport à celui de la quinine.

Les phénomènes accessoires sont les mêmes pour tous ces médicaments et consistent, nous l'avons vu, en sueurs abondantes ou même profuses pendant la défervescence, suivies d'un frisson plus ou moins violent et pénible au moment de la reprise fébrile.

Avec la résorcine, il faut en outre tenir compte des phénomènes cérébraux qui se produisent; parfois et particulièrement avec l'acide phénique, plus rarement avec l'antipyrine, la chute de la température s'accompagne de collapsus.

Enfin, deux de ces médicaments, la kairine et la thalline, mais surtout la première, sont des poisons du sang ; jusqu'à présent, on n'a pas eu à se préoccuper de ce fait; mais peut-être aura-t-on un jour à enregistrer des accidents soit après l'em-

ploi de doses inconsidérées, soit lorsque ce médicament s'adressera à des individus prédisposés.

En résumé, c'est l'antipyrine qui, à côté de grands avantages, offre dans son emploi le moins d'inconvénients.» (Hayem).

Bien que le plus nouveau, c'est le plus intéressant et le plus employé des antipyrétiques, et il doit prendre place à côté de la quinine et de l'acide salicylique.

FIN

VU BON A IMPRIMER :
Montpellier, le 14 avril 1888.
Le Recteur de l'Académie
Correspondant de l'Institut :
G. CHANCEL.

VU PERMIS D'IMPRIMER :
Montpellier, le 12 avril 1888.
Le Directeur,
J.-E. DIACON.

LISTE DES PRÉPARATIONS

Phénol pur.

Phénate de soude.

Sulfophénate de soude.

Salicylate de soude.

Salicylate de lithine.

Acétanilide.

Acide chlorhydrique pur.

Ether sulfurique pur.

Carbonate de plomb précipité.